

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

**Évaluation pragmatique de la quétiapine dans la
dépression résistante aux antidépresseurs et efficacité de
la buspirone dans la dépression anxieuse**

par

Smadar Valérie Tourjman

Département de Pharmacologie

Faculté de Médecine

Mémoire présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Science
en Pharmacologie

Septembre 2007



© Smadar Valérie Tourjman, 2007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Évaluation pragmatique de la quétiapine dans la dépression résistante aux antidépresseurs
et efficacité de la buspirone dans la dépression anxieuse

Présenté par :

Smadar Valérie Tourjman

A été évalué par le jury suivant :

P.- A. Lavoie, président-rapporteur

R. Élie, directeur de recherche

G. Rousseau, membre du jury

Résumé

La dépression est une condition qui touche un grand nombre d'individus, ayant un impact personnel et social significatif. Différents sous-types de dépression avec une évolution et une thérapeutique distinctives ont été décrits, la dépression anxieuse étant la plus notable. La dépression résistante a aussi été proposée comme un sous-type de dépression. Dans les deux cas l'évolution défavorable constitue un défi clinique important. C'est cet enjeu qui a incité l'exploration en premier lieu de l'impact de l'anxiété sur la réponse au buspirone, un anxiolytique reconnu, et en deuxième lieu, de l'interaction possible de la quétiapine sur la dépression résistante. La première étude n'a permis de conclure aux effets possibles de l'anxiolytique à cause d'un effet placebo très marqué chez les sujets sélectionnés. La deuxième étude a montré un effet additionnel important de la quétiapine.

Mots- clés : dépression, dépression anxieuse, dépression résistante, buspirone, fluoxétine, quétiapine, lithium

Abstract

Depression is a condition affecting a large number of individuals, and having a significant personal and social cost. Various subtypes of depression have been described. Anxious depression figures prominently among these. It has also been proposed that resistant depression may be another subtype and in itself a specific form of the illness. In both cases the unfavourable course poses a clinical challenge. It is this common element of poor treatment response that initially sparked the exploration of the impact of buspirone, a recognized anxiolytic, on the evolution of depression and subsequently that of quetiapine on depression resistant to antidepressant treatment. The first study was inconclusive due to the marked placebo response of the subjects. The second study showed a strong additive effect of quetiapine in the treatment of resistant depression.

Keywords : depression, anxious depression, resistant depression, buspirone, fluoxetine, , quetiapine, lithium

Table des matières

Titre.....	i
Composition du Jury.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations.....	x
Dédicace.....	xii
Remerciements.....	xiii
1.0 Introduction.....	1
1.1 Histoire de la dépression.....	2
1.2 Épidémiologie.....	3
1.3 Coûts de la dépression.....	4
1.4 Classification de la dépression.....	5
1.4.1 Définition du DSM-IV.....	5
1.4.2 Typologie de la dépression.....	6
1.4.3 Facteur anxieux dans la dépression.....	7
1.5 Neurobiologie de la dépression.....	9

1.5.1	Anomalies structurales et fonctionnelles.....	10
1.5.2	La sérotonine.....	12
1.5.3	Noradrénaline.....	15
1.5.4	Dopamine.....	16
1.5.5	Axe hypothalamo-corticosurrénalien.....	17
1.5.6	Facteurs neurotrophiques.....	22
1.6	Traitement de la dépression.....	23
1.6.1	Antidépresseurs.....	23
1.6.2	Classification des antidépresseurs.....	24
1.6.3	Mécanismes d'action des antidépresseurs.....	29
1.7	Buspirone.....	38
1.7.1	Indication pour l'anxiété généralisée.....	38
1.7.2	Mécanisme d'action.....	39
1.8	La dépression résistante.....	41
1.9	Objectifs des études faisant partie du mémoire.....	44
2.0	L'efficacité de la buspirone dans la dépression anxieuse.....	46
	Introduction.....	47
	Population et méthodes.....	48
	Résultats.....	51
	Discussion.....	57

3.0	Quetiapine augmentation of treatment resistant depression : a comparison with lithium.....	60
	Introduction.....	70
	Population et méthodes (patients and methods).....	73
	Résultats (results).....	76
4.0	Discussion	92
5.0	Bibliographie.....	94

Liste des tableaux

Tableau I. Caractéristiques démographiques.....	48
Tableau II. Résumé des résultats propres à l'échelle de dépression de Hamilton.....	50
Tableau III. Résumé des résultats propres à l'échelle d'anxiété de Hamilton.....	51
Tableau IV. Résumé des résultats propres à l'échelle Échelle de Derogatis).....	52
Tableau V. Impression Clinique Globale.....	53

Liste des figures

Figure 1.	Biosynthèse de la sérotonine.....	13
Figure 2.	Biosynthèse de la dopamine, noradrénaline et adrénaline.....	15
Figure 3.	Mode d'action de la mirtazapine.....	28
Figure 4.	Voies de signalisation intracellulaire de la neuroplasticité.....	36

Liste des abréviations

AADC :	décarboxylase des L-acides aminés aromatique
ACTH:	hormone adrénocorticotrophe
BAD:	Bcl-2 Antagonist of cell Death
BHE :	barrière hémato-encéphalique
Bcl-2:	oncogene B-cell leukemia-2
BDNF:	facteur neurotrophique dérivé du cerveau
CPF:	cortex préfrontal
CRF:	hormone de libération de la corticotrophine
CREB:	cAMP response element binding protein
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual
DBH :	dopamine β -hydroxylase
ECA:	Epidemiologic Catchment Area
ERK:	extracellular signal-regulated kinase
FDA:	Food and Drug Administration
GR:	glucocorticoïde
5-HT:	5-hydroxytryptamine ou sérotonine
5-HIAA:	acide 5-hydroxyindole-3-acétique
L-5-HTTP:	L-5-hydroxytryptophane

HPS :	hypothalamo-pituito-surrénalien
IMAO :	inhibiteurs de la monoamine oxydase
ISRS :	inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine
IRSN:	inhibiteurs de la recapture de noradrénaline et sérotonine
L-DOPA :	lévodopa
MHPG :	3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol
MAP :	mitogen activated protein
MR :	minéralocorticoïde
NCS:	National Comorbidity Survey
OBFC :	cortex orbitofrontal
PNMT :	phényléthanolamine N-méthyltransférase
1-PP :	1-pyrimidinyl-piperazine
ROS:	reactive oxygen species
RSK-2:	ribosomal S6 kinase-2
SSPT :	syndrome de stress post-traumatique
TH :	tyrosine hydroxylase
Trk B:	tyrosine Kinase Receptor B
VMPFC :	cortex Préfrontal Ventral Médian

*À ma mère qui a su illuminer ma voie avec
l'intensité de son intelligence et le feu de sa
passion pour la connaissance. Pour cela et
tout le reste, merci.*

Remerciements

En premier il faut remercier ma mère sans qui l'étincelle de tout projet académique n'aurait pas eu lieu. Il est ensuite approprié de remercier Jean-Pierre Dorée qui a ranimé la flamme académique et Viviane Lew qui a été un soutien fidèle et constant. Finalement et surtout il est nécessaire de remercier Robert Élie pour son acharnement, dévouement et ténacité ; sans lui ce travail n'aurait jamais vu la lumière du jour.

Certaines personnes ont contribué de façons différentes à certains aspects de la rédaction et doivent être citées et remerciées: Maude Chiasson, Diane Deschatelets, Janique Koslowski, Lionel Lambert, Annette Maillet, Serge Martel et Andrée Tessier.

1 Introduction

1.1 Histoire de la dépression

Depuis plusieurs siècles, les désordres dépressifs font l'objet de recherches intensives. Dans la Grèce antique, Hippocrate (460-357 avant Jésus-Christ), fondateur de la médecine moderne, identifie quatre énergies ou humeurs distinctes manifestées par différents individus [1]. Selon Hippocrate, la dépression est une mélancolie qui est associée à la présence d'une bile noire. [1]. Au cours des 2000 ans qui suivirent, plusieurs contributions significatives sont retrouvées. En 1621, Robert Burton publie l'Anatomie de la Mélancolie et relève, entre autres, que les gens dépressifs naissent souvent de parents mélancoliques [2]. Au début des années 1890, la notion de psychobiologie est introduite par Adolf Meyer. Ce dernier émet l'hypothèse que la dépression résulte de la conjonction de facteurs biologiques et génétiques innés et de facteurs environnementaux après la naissance [2].

Un des développements les plus marquants du 20^{ème} siècle fut la découverte fortuite des propriétés antidépressives de molécules tricycliques et des inhibiteurs de la monoamineoxydase [3]. En fait, les agents tricycliques (ex. imipramine) dérivèrent des phénothiazines, et ont été développés à cause de leurs propriétés antihistaminiques et sédatives pour l'irritation bronchique [4]. Par ailleurs, l'iproniazide a été commercialisé comme agent antituberculeux. Cet inhibiteur de la monoamineoxydase (IMAO) entraînait, comme effet secondaire, de l'euphorie [5]. Cette observation est à l'origine du développement de molécules IMAO pour le traitement des états dépressifs et a permis la création de modèles animaux pharmacologiques de dépression [6].

1.2 Épidémiologie de la dépression

Au cours des 30 dernières années, plusieurs études épidémiologiques sur les troubles de l'humeur ont rapporté des variations considérables dans la prévalence de la dépression et des troubles bipolaires de l'humeur [2]. Ces variations peuvent être expliquées en grande partie par les différentes méthodologies utilisées, à savoir le type d'échantillonnage de la population à risque, les critères diagnostiques utilisés, la méthodologie utilisée pour la collecte des données et le temps requis pour obtenir l'information [7]. L'étude la plus importante basée sur les critères diagnostiques du DSM III de l'American Psychiatric Association est celle de l'Epidemiologic Catchment Area (ECA) [8]. Cette étude, effectuée entre 1980 et 1984 sur 20 291 individus âgés de plus de 18 ans, indique une prévalence pour un suivi de 1 mois, de 1,8 % pour la dépression majeure; 3,3 % pour la dysthymie; 0,4 % pour les troubles bipolaires de type I et 0,2 % pour les troubles bipolaires de type II [9]. Cette étude indique aussi les taux de prévalence à vie (risque de développer un trouble de l'humeur au cours de la vie), à savoir 4,9 % pour la dépression majeure, 3,3 % pour la dysthymie, 0,8 % pour le désordre bipolaire de type I et 0,5 % pour le désordre bipolaire de type II [9].

Une autre étude d'une grande importance a été effectuée plus récemment, soit en 1994 : le National Comorbidity Survey (NCS). Les résultats de cette étude ont été recueillis par l'entrevue d'environ 8000 personnes (non-institutionnalisées), âgées de 15 à 54 ans et vivant dans une distribution démographique similaire. La prévalence, pour un suivi de 1 mois, est de 4,9 % pour la dépression majeure, avec une prévalence relativement plus élevée chez les femmes, les jeunes adultes ainsi que les personnes ayant moins qu'une éducation secondaire [10]. Enfin, 17 % des répondants ont rapporté une histoire de

dépression majeure, 2 % un épisode de manie et 6 % de dysthymie, au cours de leur vie [10]. Ainsi, il est possible de constater une nette augmentation par rapport à l'étude ECA, faite quelques années auparavant.

Les résultats, de l'étude ECA et l'étude NCS, présentent certaines divergences, et ce essentiellement au niveau des différentes méthodologies utilisées. Ainsi, afin de concilier ces deux études et d'établir plus fidèlement la prévalence des désordres mentaux estimés dans la population américaine, une étude a été réalisée en 2002. Cette étude est basée sur les critères de signifiante clinique des données obtenues pour les deux études (ECA et NCS). Les taux de prévalence observées sur 1 an seraient de : 5,1 % pour les troubles de l'humeur, tous les types confondus, 4,5 % pour la dépression majeure, 1,6 % pour la dysthymie, 0,5 % pour les désordres bipolaires de type I, et enfin 0,2 % pour les désordres bipolaires de type II [11].

1.3 Coûts de la dépression

Au niveau mondial la dépression majeure se situe au quatrième rang des maladies comportant un impact socio-économique important en termes de déficit fonctionnel, d'invalidité et de perte de journées de travail [12]. Jusqu'à 59 % des individus avec une dépression sont sévèrement atteints dans leur fonctionnement au travail [13]. On estime à 44 milliards par année les coûts médicaux qui lui sont imputables aux États-Unis [13]. Ses victimes ont aussi un coût personnel élevé en plus du risque de la perte d'emploi et la perte de leur revenu à court terme [14]. La dépression implique des difficultés dans le rôle social et parental ainsi que dans les relations de travail [15-17]. Plus sérieux encore est le risque de suicide qui est de vingt fois plus élevé que dans la population générale [18].

1.4 Classification de la dépression

1.4.1 Définition du DSM IV

La compréhension de la dépression a changé au cours des siècles. Plus récemment, les transformations du DSM depuis son avènement en 1952 permettent de suivre l'évolution des concepts modernes de la dépression [19]. Alors que le DSM-I et le DSM-II s'inspiraient des courants psychanalytiques et psychodynamiques qui prévalaient, le DSM-III et les versions du DSM qui ont suivi constituaient une tentative d'élaborer une classification descriptive, basée sur des données standardisées générées par la recherche [20].

Les critères diagnostiques de la dépression majeure selon le DSM-IV [21] sont les suivants:

1. Tristesse (humeur dépressive).
2. Perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie).
3. Perte de poids ou modification importante de l'appétit.
4. Insomnie ou hypersomnie.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur.
6. Fatigue ou perte d'énergie.
7. Sentiment de culpabilité ou d'auto-accusation.
8. Difficulté de concentration ou à prendre des décisions.
9. Préoccupation avec la mort ou idées suicidaires.

Pour qu'un diagnostic de dépression majeure soit établi, le sujet doit présenter au cours

d'une même période de deux semaines au moins cinq des neuf symptômes décrits précédemment. De plus, il doit nécessairement présenter soit l'humeur dépressive, soit l'anhédonie.

Les liens entre l'anxiété et la dépression ont été décrits de façon variable au cours du temps. Dans le DSM-II et DSM-III, l'anxiété et la dépression ont été considérées comme des maladies apparentées alors que le DSM-III-R les différencie comme deux entités mutuellement exclusives. Actuellement le DSM-IV différencie toujours le trouble anxieux et le trouble dépressif séparément mais inclut la comorbidité de ces deux affections [21].

1.4.2 Typologie de la dépression

La typologie de la dépression a évolué depuis l'avènement du DSM. Diverses tentatives de décrire des sous-types se sont succédées. Le DSM-IV retient plusieurs descripteurs de sous-types de dépression. Une première catégorie de précision relève de la sévérité; soit légère, modérée, ou sévère. Une deuxième catégorie de précision est liée au cours de la dépression telle l'émergence d'un épisode dépressif dans le post-partum ou la chronicité. Ces facteurs décrivent l'évolution de la dépression mais pourraient relever de caractéristiques spécifiques soit dans le cas de la chronicité, de la résistance au traitement ou l'anxiété [22]. Des particularités phénoménologiques cliniques telles la présence de psychose ou de symptômes catatoniques définissent d'autres sous-types reconnus par le DSM-IV. La dépression majeure mélancolique correspond à un tableau classique de dépression avec tristesse profonde, anhédonie, anorexie, insomnie terminale et variation diurne matinale. La dépression majeure atypique a été la source de confusion. Lorsque le concept de la

dépression atypique a été introduit dans les années 1950, l'anxiété était un facteur essentiel de sa présentation. La présence de symptômes atypiques est prédictive d'une non-réponse à l'imipramine [23-26] ainsi qu'une réponse préférentielle aux inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) [27]. Le DSM-IV a retenu une définition subséquente de la dépression atypique qui a mis l'emphase sur la réactivité de l'humeur, et une inversion des symptômes neurovégétatifs, à savoir de l'hyperphagie, un gain pondéral et de l'hypersomnie [24,25]. Parker et collègues soutiennent que la dépression atypique semble liée aux troubles anxieux, spécifiquement la présence de phobie sociale et trouble de panique.

Dans une étude de cohorte, la prévalence de la dépression majeure était de 4,8 % et celle de la dépression majeure atypique de 7,3 % [26]. La présence d'une réponse au traitement distinctif suggère que l'attention à la sémiologie de la dépression, loin d'être une préoccupation abstraite, comporte des implications cliniques.

1.4.3 Facteur anxieux dans la dépression

La présence de symptômes anxieux dans la dépression a été documentée par des études épidémiologiques [28] et cliniques. L'impact néfaste de cette comorbidité a été démontré par un taux élevé de suicide, une sévérité plus importante de la condition primaire, des difficultés sociales et occupationnelles ainsi qu'une pauvre réponse au traitement pharmacologique [29,30]. En effet, alors que le suicide est cinq fois plus fréquent chez les sujets déprimés que dans la population générale, le taux de suicide est de 15 fois supérieur en présence d'un trouble de panique comme condition comorbide [31]. Par ailleurs, les patients déprimés et anxieux présentent un tableau clinique initial plus sévère et répondent

moins bien aux traitements pharmacologiques [32]. Enfin, la co-occurrence des troubles anxieux et dépressifs est très souvent associée à une évolution chronique de la maladie dépressive et à des difficultés de fonctionnement social et occupationnel [29,33].

1.5. Neurobiologie de la dépression

Les déterminants biologiques entraînant l'émergence d'épisodes dépressifs demeurent encore mystérieux. Cette particularité est valable pour l'ensemble des troubles psychiatriques dont le diagnostic est seulement sémiologique. Même si la composante héréditaire de la dépression est d'environ 40 %, la spécificité génétique de cette dernière n'a pas encore été démontrée puisque différents gènes putatifs peuvent, par dérégulation enzymatique, induire des effets similaires.

Au cours des 50 dernières années, l'étude des mécanismes d'action pharmacologique des antidépresseurs tricycliques a démontré, au niveau de différentes régions cérébrales, une augmentation de la neurotransmission de 5HT et de noradrénaline [34,35]. Cette observation a justifié l'hypothèse neurochimique d'une réduction de la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique dans la dépression. L'avènement des inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) et des deux neurotransmetteurs, c'est-à-dire noradrénaline et sérotonine (IRNS), a permis de réduire considérablement les effets indésirables anticholinergiques et antihistaminiques des tricycliques mais leur efficacité clinique n'est que de 50 % et leur efficacité thérapeutique tardive. On doit donc conclure que la dépression s'accompagne de changements neurobiologiques complexes qui ne se résument pas à une disponibilité neuronale réduite de noradrénaline ou de sérotonine [36].

Depuis cette évidence, de nouvelles hypothèses ont été proposées qui tiennent compte des évidences actuelles neurochimiques, structurales, endocriniennes et moléculaires.

1.5.1 Anomalies structurales et fonctionnelles

Plusieurs symptômes de la dépression sont associés à des changements émotionnels importants. Plusieurs études ont démontré dans la dépression majeure, des différences de réactivité comportementale à des stimuli émotionnels ou neutres [37], des troubles cognitifs affectant la concentration, la mémoire et l'apprentissage et enfin, des troubles physiologiques comme la perte d'appétit et les troubles du sommeil.

Toute réponse physiologique à un stimulus est la résultante d'une interaction de ces deux composantes : la composante neuroendocrinienne induite par le stimulus et la composante cognitivo-émotionnelle. La composante neuroendocrinienne comporte le repérage et l'analyse des stimuli. La réponse autonome et endocrinienne ainsi que sa régulation physiologique relèvent d'un système cérébral ventral constitué de l'amygdale, du thalamus, du striatum ventral, du cortex préfrontal ventral médian (VMPFC), du cortex orbitofrontal (OBFC), du gyrus cingulaire antérieur ventral et les noyaux de la base [38]. La composante cognitive émotionnelle qui permet la rationalisation de la réponse physiologique relève d'un système cérébral dorsal, constitué du cortex préfrontal (CPF) dorsolatéral et dorsomédial, de l'hippocampe et du gyrus cingulaire antérieur dorsal. La composante cognitive peut être influencée par certains stimuli émotifs et l'interaction des deux composantes peut alors devenir dysfonctionnelle. Cette dysfonction, présente dans la dépression, pourrait certes en être un facteur prédisposant [38].

Dans l'ensemble des structures constituant les systèmes dorsal et ventral, l'amygdale, les différentes portions du CPF et l'hippocampe ont été largement étudiées tant sur des modèles animaux que chez l'humain. Des études en imagerie fonctionnelle ont démontré dans la dépression la présence d'une hyperactivité de l'amygdale que l'on ne retrouve dans

aucun autre trouble psychiatrique [39-41]. Par ailleurs, il semble que toute augmentation de l'activité de l'amygdale chez des patients en rémission prédirait le retour de symptômes dépressifs [40]. De façon contradictoire, certaines études associent une baisse d'activité dans le CPF subgenuel avec des symptômes dépressifs [8-10]. Drevets et ses collaborateurs, ont également observé une réduction du CPF subgenuel gauche chez des familles présentant des troubles affectifs [42]. Chez les rats, une lésion de cette même région entraîne une augmentation de la réponse endocrinienne et autonome à un stress [43].

Plusieurs études volumétriques effectuées chez des patients dépressifs ont révélé certaines anomalies structurales. L'atrophie de l'hippocampe est une caractéristique structurale couramment rapportée chez les patients atteints d'épisodes dépressifs. Cette caractéristique est observable dans plusieurs autres pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie et le SSPT (syndrome de stress post-traumatique). L'administration d'un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine semble prévenir une réduction du volume de l'hippocampe [44].

La latéralisation joue un rôle important dans la production d'une réponse émotionnelle où l'hémisphère droit serait relié à la production de réponses émotionnelles négatives et le gauche produirait davantage des réponses positives [45]. L'activation du CPF droit entraîne une réponse émotionnelle négative tandis que l'activation du CPF gauche résulte en une réponse émotionnelle positive et un rétrocontrôle négatif des mécanismes neuroendocriniens et autonomes associés à une réponse aversive [46]. Une latéralisation hémisphérique est également observée au niveau de l'amygdale.

Le sexe est un autre facteur déterminant dans l'incidence de la dépression. Les femmes sont près de deux fois plus atteintes que les hommes [47]. Des différences volumétriques

observées chez des patients dépressifs varient selon le sexe. Selon une étude de Hastings, le volume de l'amygdale serait réduit seulement chez les femmes ayant un épisode dépressif [48]. Des études d'imagerie fonctionnelle récentes ont démontré que face à des stimuli émotionnels, les hommes présentaient une activation de l'amygdale droite alors que les femmes activaient davantage l'amygdale gauche [49].

1.5.2 La sérotonine

Lors de sa découverte en 1946, la sérotonine fut d'abord nommée «entéramine» puisqu'elle fut isolée à partir de cellules entérochromaffines de la muqueuse gastro-intestinale [34]. Sa structure chimique et sa voie de synthèse furent établies, respectivement en 1948 et 1951 [50]. Elle fut alors rebaptisée officiellement 5-hydroxytryptamine (5-HT) ou sérotonine. Puisque la sérotonine ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique, il est logique que le système nerveux central soit capable de la synthétiser. L'acide aminé essentiel à cette synthèse est le L-tryptophane. Lorsque celui-ci est éliminé de la diète, le niveau cérébral de sérotonine du cerveau est grandement diminué [51].

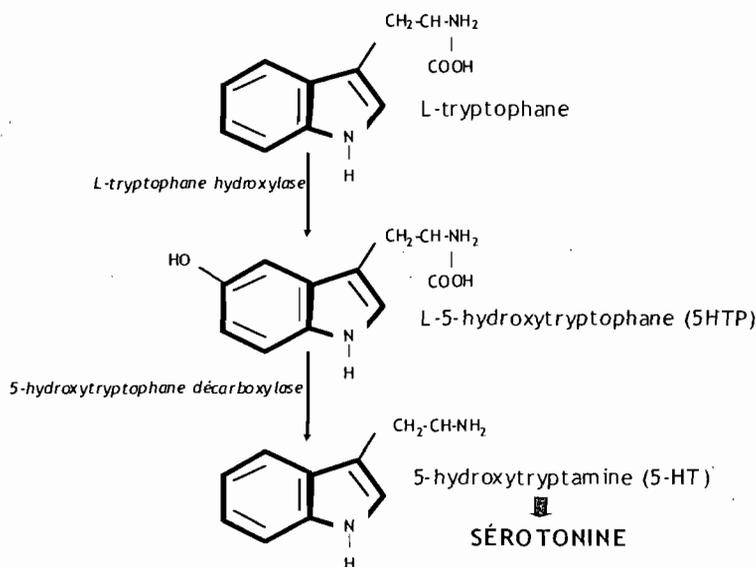


Figure 1 : Schéma illustrant la biosynthèse de la sérotonine

Le tryptophane est hydroxylé par l'enzyme tryptophane hydroxylase, pour former le L-5-hydroxytryptophane (L-5-HTP). Cet enzyme se retrouve uniquement dans les neurones sérotoninergiques; elle est donc fréquemment la cible des techniques immunohistochimiques pour localiser ces neurones [52,53]. Dans les axones et les dendrites, le tryptophane hydroxylase est associé aux microtubules; dans les corps cellulaires on le trouve dans le cytoplasme, dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi [53]. Ainsi, cet enzyme serait synthétisée dans les corps cellulaires et transporté, par le transport axonal antérograde, jusqu'aux boutons terminaux des neurones, où prend place la majeure partie de la synthèse sérotoninergique [54]. Le L-5-HTP est

ensuite rapidement décarboxylé, par la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques, aussi appelé 5-HTTP décarboxylase, pour produire la 5-hydroxytryptamine (5-HT), soit la sérotonine [1]. La décarboxylation étant un processus très rapide, on ne trouve que de très faibles concentrations de L-5-HTP dans le cerveau.

Les niveaux cérébraux de sérotonine sont non seulement déterminés par les taux sanguins de L-tryptophane, mais aussi par la concentration sanguine relative d'autres acides aminés qui entrent en compétition pour le même transporteur, soit le «large neutral amino acid carrier» ou 'LNAA carrier' [55]. C'est ainsi que certains acides aminés neutres, en particulier la phénylalanine et les acides aminés aromatiques, inhibent le transport cérébral du L-tryptophane [55].

En 1957, Picarelli et Gaddum, ont été les premiers investigateurs à fournir des évidences concernant l'existence de deux différents types de récepteurs à 5-HT dans les muscles lisses périphériques [34]. Les récepteurs de la sérotonine sont maintenant classés en sept groupes : 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇, chaque groupe pouvant avoir des sous-classes : A, B, etc... Ces récepteurs sont localisés au niveau du cerveau et à la périphérie mais leur distribution n'est pas homogène. De plus, certains récepteurs comme 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} sont pré-synaptiques et modulent la libération de sérotonine. Par contre, la plupart sont post-synaptiques. Presque tous les récepteurs sérotoninergiques sont liés aux protéines G, selon diverses modalités, sauf le récepteur 5-HT₃ qui est un récepteur canal qui, à l'état ouvert, est perméable aux cations sodium et potassium.

1.5.3 Noradrénaline

La noradrénaline est la principale catécholamine dans le système nerveux central. La noradrénaline partage la même voie de synthèse que l'adrénaline et la dopamine. Ces trois catécholamines sont synthétisées à partir de la L-tyrosine, un acide aminé essentiel disponible dans la diète [34].

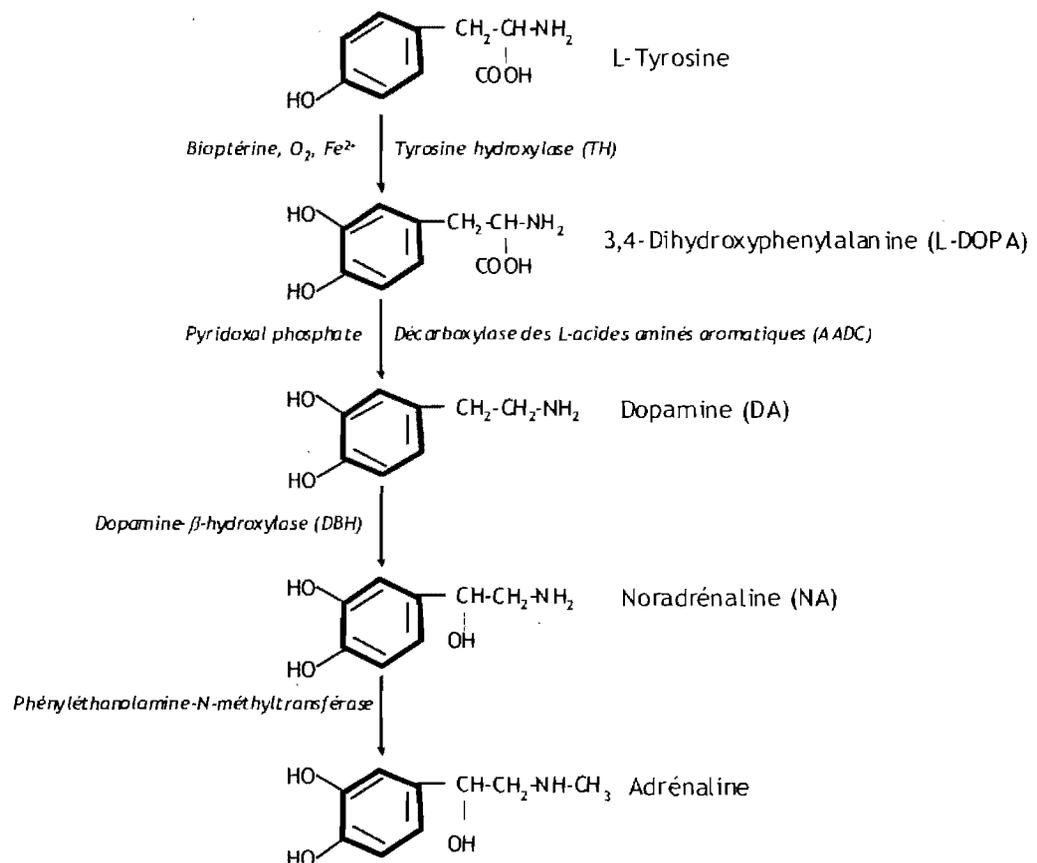


Figure 2 : Schéma illustrant la biosynthèse de la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline

Ainsi, en augmentant le taux de L-tyrosine dans la diète, on peut augmenter sa

concentration plasmatique et augmenter le taux de synthèse de ces catécholamines [56]. La L-tyrosine est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase (TH) pour produire la L-DOPA. Cette réaction oxydative requiert de la biophtérine, un cofacteur de la tyrosine hydroxylase [57]. L'étape qui limite la vitesse de synthèse de catécholamine par la tyrosine est la tyrosine hydroxylase. Ainsi, toute drogue ou substance pouvant réduire l'activité de cet enzyme, par exemple en réduisant la concentration de son cofacteur, va réduire le taux de synthèse des catécholamines [34]. La L-DOPA est ensuite décarboxylée par la décarboxylase des L-acides aminés aromatiques, l'AADC, pour former la dopamine. Celle-ci est ensuite convertie en noradrénaline par la dopamine β -hydroxylase, ou DBH, dans les cellules noradrénergiques et adrénérgiques. Enfin, dans la zone médullaire de la glande surrénale ainsi que dans quelques neurones du tronc cérébral qui utilisent l'adrénaline comme neurotransmetteur, la noradrénaline est convertie par déméthylation en adrénaline à l'aide de la phényléthanolamine *N*-méthyltransférase, ou PNMT.

En 1948, Ahlquist, fut le premier à proposer que la noradrénaline pouvait produire ses divers effets physiologiques, en agissant sur différentes populations d'adrénorécepteurs, lesquels il a nommé récepteurs α et β [34].

1.5.4 Dopamine

À l'origine, la dopamine était connue comme étant un simple précurseur de la biosynthèse de la noradrénaline et de l'adrénaline (figure 2). La démonstration que sa distribution dans le cerveau est différente de celle de la noradrénaline a mené à d'intensives recherches démontrant son rôle comme neurotransmetteur [58]. La synthèse de dopamine requiert le transport de L-tyrosine au travers de la barrière hémato-encéphalique et dans la cellule. Une fois la tyrosine entrée dans le neurone, l'étape limitant de la synthèse de la dopamine est la

conversion de L-tyrosine en L-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), par la tyrosine hydroxylase [58].

L'existence de deux sous-types de récepteurs dopaminergiques, D₁ et D₂ a été initialement établie par les techniques classiques de pharmacologie dans les années 1970 [59]. Des études subséquentes ont démontré que la famille D₁ contient aussi les récepteurs D₅, tandis que la famille D₂ contient les récepteurs D₃ et D₄ [60]. Ainsi, cinq gènes encodent cinq récepteurs dopaminergiques uniques, faisant tous partie de la superfamille des récepteurs possédant sept domaines transmembranaires, soit des récepteurs couplés à des protéines G [61]. Les récepteurs D₁ et D₅ stimulent l'adénylate cyclase par l'activation de protéines G_s ou G_{olf} (une protéine G se retrouvant exclusivement dans le tissu olfactif, et aussi présente abondamment dans les régions limbiques) [58]. Les récepteurs D₂, dont plusieurs sous-types ont été identifiés, produisent leurs effets cellulaires par les protéines GiGo. Les récepteurs D₃ possèdent une distribution anatomique différente des récepteurs D₂, et, à cause de leur expression préférentielle limbique, ont été postulés comme pouvant être des cibles importantes pour les antipsychotiques [58]. Plus récemment, il a été suggéré que le «brain-derived neurotrophic factor» (BDNF) pouvait réguler la sensibilisation comportementale par ses effets au niveau du récepteur dopaminergique D₃ [62]. Enfin, depuis quelques années, les récepteurs D₄ ont été l'objet de plusieurs études psychopharmacologiques, en raison de leur forte affinité avec la clozapine (Clozaril®), un antipsychotique [63].

1.5.5 Axe hypothalamo-corticosurrénalien

Physiologiquement, le stress se manifeste par l'activation de l'axe hypothalamo-pituitosurrénalien (HPS). L'activation de l'axe débute par la stimulation de certaines régions

corticales qui agissent au niveau de l'hypothalamus, entraînant la libération du «corticotrophin releasing factor» (CRF) ou l'hormone de libération de la corticotrophine [64]. Ce facteur induit à son tour la libération par la glande pituitaire de corticotrophine (ACTH). L'ACTH, libérée dans la circulation sanguine, agit principalement au niveau des glandes surrénales en favorisant la sécrétion des hormones de stress, à savoir le cortisol et l'adrénaline [65]. Ces hormones ont des rôles particuliers dans la manifestation du stress. Agissant en périphérie, l'adrénaline prédispose l'organisme à l'action en lui faisant prendre conscience du stress et ce, en augmentant le rythme cardiaque et la transpiration. Le cortisol est une hormone stéroïdienne, liposoluble, qui passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) [64]. Agissant directement au niveau du cerveau, le cortisol joue un rôle important dans les modifications de la perception et de la mémoire favorisant ainsi une adaptation de l'organisme. Le cortisol est également un puissant immunosuppresseur. En plus d'être impliquées dans la réponse au stress, ces hormones sont associées au rythme circadien. Présentes en forte concentration au lever, on les considère essentielles au cycle circadien de l'éveil [66]. Le corps possède donc un niveau basal de ces hormones qui permet le maintien d'un état de vigilance suffisant. Cet état est accru lors de stress réactionnel aigu. Le stress aigu correspond à une augmentation rapide de la concentration plasmatique des hormones de stress et ce, pour une courte durée [66]. À l'inverse, le stress chronique peut résulter de la succession répétée de stress réactionnels entraînant des variations importantes des niveaux d'hormones sur une longue période. Le stress chronique peut également s'exprimer par l'absence de retour à un niveau de stress de base. Il s'ensuit un niveau d'hormones de stress continuellement élevé suivi de leur chute drastique [66]. Plusieurs études démontrent que la dépression est régulièrement associée à une concentration plasmatique anormalement

élevée d'hormones de stress [67]. Des tests de modification de l'activité pituitaire tels que le test de suppression à la dexaméthasone et le test de stimulation par CRH permettent d'identifier le sujet normal et le patient atteint de trouble dépressif majeur avec une sensibilité d'environ 80% [68]. Ainsi, plusieurs études ont démontré que certains éléments de l'activation et de la régulation de l'HPS semblent fragilisés chez les patients dépressifs.

La libération de cortisol est régulée par plusieurs mécanismes dont le rétrocontrôle négatif [66]. C'est par le biais de deux récepteurs intracellulaires que le cortisol produit son auto-inhibition. Les récepteurs MR de type I, minéralo –corticoïde, permettent la régulation du niveau de base de cortisol tandis que les récepteurs GR de type II, glucocorticoïde, sont activés seulement lors de stress aigu [69]. Il a été démontré que les patients atteints de troubles de l'humeur et de dépression activaient davantage les MR que les GR [70]. De plus, il semblerait qu'en plus d'être dysfonctionnels, les GR seraient moins exprimés chez les dépressifs [71]. Une souris transgénique présentant une réduction de GR a été produite; elle présente plusieurs symptômes associés à la dépression, soit une augmentation de HPS, des troubles cognitifs et une désorganisation alimentaire [72]. De plus, certaines de ces caractéristiques ont été inversées par un traitement aux antidépresseurs [72]. Cette dysfonction, en plus d'altérer le rétrocontrôle, pourrait entraîner des changements dans l'expression de plusieurs autres protéines. Lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs modulent la transcription de plusieurs gènes en se liant directement sur l'ADN [73]. Ainsi, l'activation du MR aurait une incidence sur la sensibilité du récepteur CRH 1 et sur l'expression du 5-HT1A, deux récepteurs qui semblent altérés chez les sujets dépressifs [74]. Inversement l'activité des GR induirait l'expression du récepteur 5-HT2A [75].

La désensibilisation des GR est associée à la réduction du volume de l'hippocampe [76]. Présentant une forte concentration de MR et de GR, l'hippocampe est, ainsi qu'il est indiqué, fortement impliquée dans l'inhibition de l'axe. Plusieurs études volumétriques ont démontré que les patients dépressifs présentaient une diminution du volume de l'hippocampe [77-81] Il semblerait que cette réduction serait proportionnelle au degré de sévérité de la dépression [44]. Comme l'hippocampe est une structure cruciale dans les processus mnésiques, la dysfonction de cette région pourrait être potentiellement associée aux troubles mnésiques perçus chez les dépressifs [82]. L'hippocampe est une des régions où la neuro-genèse est maintenue à l'âge adulte [83]. Il existe plusieurs facteurs, dont le cortisol, qui sont considérés comme neurotoxiques. Il est généralement admis que l'activation répétée de l'HPS entraîne une baisse d'expression de GR [84]. Cette réduction, limitant le rétrocontrôle, favoriserait une hypercortisolémie et, au stade ultime, la mort neuronale au niveau de l'hippocampe [85].

Le CRF est un second élément crucial dans l'activation et la régulation de l'HPS, qui semble être altéré chez les dépressifs [67]. Lors de réponse au stress, la libération de CRF est régulée par plusieurs régions cérébrales dont le cortex frontal, l'amygdale et l'hippocampe. De manière générale, l'hippocampe semble agir de manière inhibitrice tandis que l'amygdale aurait des effets facilitateurs [86]. Le CRF1, un des récepteurs ciblés par le CRF, est principalement impliqué dans l'initiation de l'activité de l'HPS. Comme pour le cortisol, une augmentation du CRF dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est observée chez les dépressifs [87]. On observe également une plus grande expression de l'ARN messenger du CRF dans la portion dorsale du CPF chez des personnes dépressives qui sont mortes par suicide [88]. Le nombre de neurones sécréteurs de CRF dans l'hypothalamus

semble être accru chez les patients déprimés [89], ce qui suggère que la dysfonction de l'HPS est en premier lieu une augmentation de CRF ; l'hypersécrétion d'ACTH et la stimulation des glandes surrénales seraient secondaires [86]. La hausse anormale de CRF pourrait s'expliquer par une diminution, dans l'hippocampe, de récepteurs GR fonctionnels capables de contrôler la libération de CRF [86]. Ainsi, un traitement efficace aux antidépresseurs entraîne une stabilisation de l'HPS [86]. Certains chercheurs ont étudié la possibilité que cette stabilisation s'effectue par l'augmentation de l'expression de GR. Effectivement, il semblerait que les antidépresseurs influenceraient l'expression de l'ARN messager du GR [90]. De plus, les antidépresseurs semblent accroître l'affinité des GR [91]. Étonnamment, il semblerait que l'action des antidépresseurs sur les GR ne soit pas la conséquence d'une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique. Ces molécules, en agissant directement sur l'ADN, favoriseraient l'expression de l'ARN messager du récepteur GR [86]. L'efficacité des antidépresseurs s'expliquerait par une augmentation des récepteurs GR responsables d'un rétrocontrôle entraînant une diminution de la libération de CRF [86].

Pour expliquer la dysfonction de l'HPS, plusieurs auteurs ont souligné l'importance d'événements traumatiques pendant l'enfance [92]. Une étude sur des jumeaux a d'ailleurs démontré que des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux, tels que la perte prématurée d'un parent et un tissu social pauvre, favorisent le développement de dépression majeure à l'âge adulte [93]. Chez le rat, la séparation maternelle, l'environnement prénatal et périnatal sont des facteurs très étudiés pour expliquer les modifications de l'HPS. Plusieurs études cliniques et animales ont démontré que les traumatismes psychologiques et les situations stressantes de l'enfance peuvent induire des changements permanents au

niveau de l'HPS.

L'HPS est fortement modulé par les hormones sexuelles. Chez le rat, un traitement chronique aux estrogènes accroît la libération de corticostéroïdes lors d'un stress aigu. Chez l'homme, l'administration d'œstradiol pendant 48 heures augmente la réponse endocrinienne à un stress social [94]. Chez l'humain, la progestérone présente une affinité similaire au dexaméthasone pour le GR [95]. Ainsi, les interactions possibles de l'estrogène et de la progestérone avec l'axe HPS peuvent constituer des facteurs importants dans l'incidence de dépression chez les femmes. Une étude du taux de cortisol chez des groupes, appariés en sexe et en âge, de personnes saines en comparaison avec des dépressifs a démontré que seules les femmes dépressives présentaient un taux de cortisol significativement plus élevé par rapport aux sujets sains [96].

1.5.6 Facteurs neurotrophiques

La neuro-genèse à l'âge adulte est principalement observée au niveau de l'hippocampe [52]. Chez le patient dépressif, une hypotrophie de l'hippocampe est observée dont l'importance est linéairement reliée à la sévérité symptomatique. L'hippocampe est impliquée dans la manifestation de plusieurs aspects de la dépression, tels que les troubles cognitifs et le dérèglement de l'axe hypothalamo-pituitaire. La neuro-genèse est inhibée par le stress et les glucocorticoïdes. Caractérisé par une augmentation importante de la concentration de glucocorticoïdes, le stress chronique constitue un facteur de risque important pour la dépression et la réduction de volume de l'hippocampe. L'hippocampe atrophié ne peut effectuer une régulation de l'axe HPS, résultant potentiellement en une augmentation accrue de libération d'adrénocorticotrophine et de cortisol. On a démontré que les antidépresseurs favorisent la neuro-genèse et que leur effet thérapeutique n'est pas

observé quand la neuro-genèse est bloquée. Les antidépresseurs, en favorisant la transmission sérotoninergique, activeraient des voies de signalisations cellulaires liées aux différents récepteurs 5-HT qui activeraient le facteur de transcription CREB. En se liant à la région promotrice de différents gènes, le CREB activerait la synthèse d'un facteur neurotrophique, le «brain derived neurotrophic factor» (BDNF), principale protéine impliquée dans la plasticité neuronale.

1.6 Traitement de la dépression

1.6.1 Antidépresseurs

Depuis l'Antiquité, divers agents pouvant modifier le comportement, l'humeur et les émotions étaient utilisés. Les désordres dépressifs sont parmi les affections les plus communes et représentent un problème de santé public. En dépit d'études animales et d'investigations cliniques, les mécanismes neurobiologiques exacts menant à la dépression, ainsi que les mécanismes responsables des effets thérapeutiques des antidépresseurs, demeurent en grande partie obscurs [97]. Malgré tout, plusieurs traitements efficaces existent. La majorité des personnes souffrant de dépression montrent une amélioration avec un ou plusieurs types de médication antidépressive [98]. La plupart du temps, les effets cliniques des antidépresseurs prennent plusieurs semaines à se manifester, suggérant que ces drogues induisent des changements adaptatifs dans les structures du cerveau affligées par l'anxiété et la dépression [99]. À ce jour, il n'existe pas de consensus quant au mode d'action des antidépresseurs. On sait toutefois que les antidépresseurs efficaces cliniquement interagissent avec les systèmes neuronaux, noradrénergiques ou sérotoninergiques [100]. Les corps cellulaires de ces neurones monoaminergiques sont

assemblés en conglomerats dans le tronc cérébral, d'où ils projettent dans tout le cerveau incluant le cortex frontal, l'hippocampe, l'amygdale et le noyau accumbens, structures limbiques impliquées dans le contrôle des émotions [101].

1.6.2 Classification des antidépresseurs

Les antidépresseurs peuvent être classifiés en plusieurs classes chimiques:

A. Les inhibiteurs de monoamine oxidase (IMAO)

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase, une enzyme mitochondriale responsable de la dégradation des catécholamines et de la sérotonine, ont été les premiers antidépresseurs à être découverts [102]. Les premiers IMAO utilisés étaient tous des inhibiteurs irréversibles, citons en exemple le phénelzine (Nardil®) et la tranylcypromine (Parnate®). Ces IMAO ont démontré des effets adverses sérieux, à savoir l'apparition d'une dangereuse hypertension sanguine suite à l'ingestion d'aliments riches en tyramine [103,104]. Il existe deux principales isoformes de monoamine oxydase, soit A et B. L'isoforme A métabolise la 5-HT et la noradrénaline, tandis que l'isoforme B est responsable de la dégradation de la dopamine. La moclobémide (Manerix®), un inhibiteur compétitif des monoamines oxydases de type A, peut être facilement déplacée par les amines diététiques. De plus, en ne se liant qu'à la monoamine oxydase de type A, l'isoforme B peut assurer la dégradation de la dopamine [105].

B. Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Les antidépresseurs tricycliques détiennent une place importante dans l'histoire du traitement de la dépression. Ils représentent la première classe de molécules utilisées dans le traitement de la dépression et ont été le traitement de première ligne pendant 25 ans

[106]. Les antidépresseurs tricycliques sont des inhibiteurs puissants de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine [97]. En plus de ces neurotransmetteurs, les tricycliques bloquent également les récepteurs muscariniques, histaminergiques de type H_1 et adrénergiques de type α_1 . Ces propriétés additionnelles sont responsables de la plupart des effets indésirables des tricycliques [107]. Ainsi, les propriétés antimuscariniques expliquent la sécheresse de la bouche, la vision brouillée, la rétention urinaire et la constipation. L'inhibition des récepteurs H_1 provoque de la sédation et le gain pondéral tandis que l'inhibition des récepteurs α_1 est responsable de l'hypotension et du vertige orthostatiques [107]. De plus, les antidépresseurs tricycliques bloquent les canaux ioniques Na^+ , effet responsable de leurs propriétés arrhythmogéniques, pouvant causer la mort en cas de surdose [108]. La structure chimique de ces antidépresseurs ressemble étroitement à celle des phénothiazines. Ces antidépresseurs ont d'abord été utilisés pour le traitement de la schizophrénie mais leur efficacité fut douteuse. Cette famille chimique est habituellement divisée en deux groupes, à savoir les amines tertiaires et les amines secondaires. Les amines tertiaires les plus utilisées sont l'amitriptyline (Elavil®), la clomipramine (Anafranil®), la doxépine (Sinequan®), l'imipramine (Tofranil®), et la trimipramine (Surmontil®). Les amines secondaires les plus connues sont l'amoxapine (Asendin®), la désipramine (Norpramin® et Pertofrane®), la maprotiline (Ludiomil®), la nortriptyline (Aventyl®), et la protriptyline (Triptyl®). Ces deux types d'amines montrent une efficacité comparable mais différente quant à leurs effets indésirables. Les amines tertiaires sont légèrement moins sélectives quant à leurs sites d'action pharmacologique. Elles interagissent avec la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine ainsi que l'histamine. De ce fait, elles ont des effets secondaires importants, à savoir beaucoup de sédation et un risque arrhythmogénique

élevé [109]. Les amines secondaires sont moins sédatives, ont une demi-vie plasmatique plus longue et sont un peu moins arrhythmogéniques.

C. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT ont été développés au cours des 25 dernières années. Leur efficacité est comparable à celle des antidépresseurs tricycliques mais comme ils affectent très peu les autres neurotransmetteurs, ils entraînent moins d'effets secondaires [110]. Leur grande tolérance et leur index thérapeutique élevé en font les antidépresseurs les plus prescrits [100]. La fluoxétine (Prozac®) fut le premier inhibiteur sélectif de la recapture de 5-HT à être développé [111]. Depuis, plusieurs autres antidépresseurs apparentés, partageant un mécanisme d'action similaire, ont été développés [112]. Dans cette classe médicamenteuse, on peut citer le citalopram (Celexa®), la fluvoxamine (Luvox®), la paroxétine (Paxil®) et la sertraline (Zoloft®).

D. Inhibiteurs de la recapture de noradrénaline et sérotonine (IRNS)

Parmi les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT et de la noradrénaline, on retrouve des amines tricycliques tertiaires comme la clomipramine (Anafranil®), et l'imipramine (Tofranil®), ainsi que la venlafaxine (Effexor®), cette dernière molécule étant structurellement différente des tricycliques (113) n'interagit pas avec les récepteurs muscariniques, H_1 ou α_1 [114]. L'action simultanée de la venlafaxine sur ces deux neurotransmetteurs explique sa grande efficacité non seulement dans la dépression mais également dans les troubles anxieux [115]. Son efficacité semble supérieure à celle des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT [116]. Même si la venlafaxine a montré en pharmacologie fondamentale un effet ubiquitaire pour la 5-HT et la noradrénaline, son

affinité est plus grande pour la 5HT [116]. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'une étude réalisée sur les transporteurs monoaminergiques humains a classé la venlafaxine comme étant un inhibiteur sélectif de la recapture de la 5-HT [117]. Des études cliniques ont démontré son efficacité dans le traitement de la dépression majeure [118,119]. Un aspect possiblement lié à son effet sur les deux systèmes de neurotransmission est la réduction du délai thérapeutique habituel rencontré avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT [120].

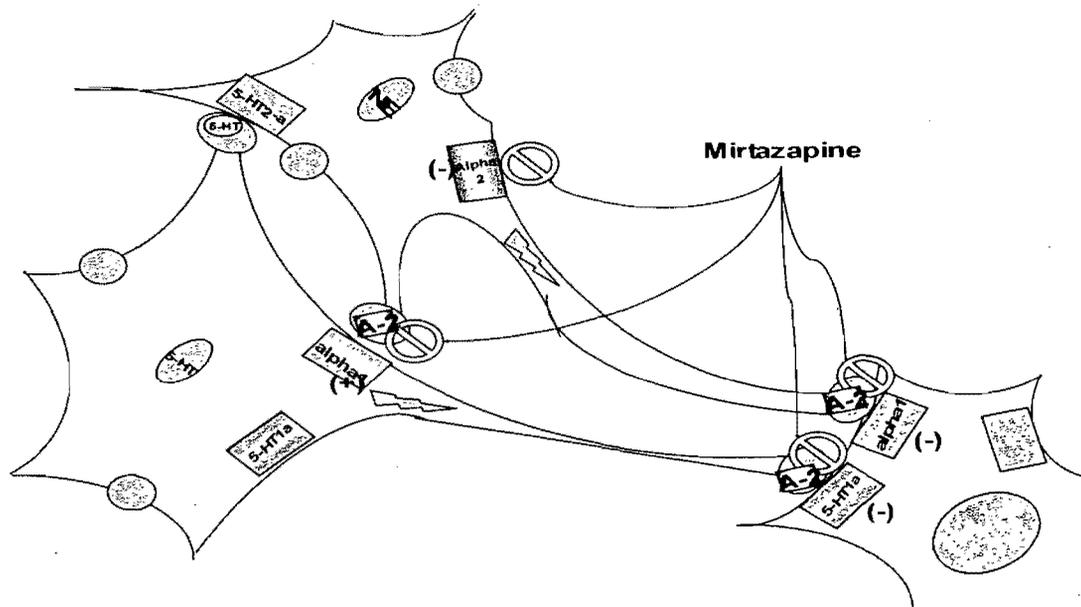
E. Antidépresseurs à action sélective sur la noradrénaline

L'atomoxetine est un médicament surtout utilisé pour le traitement de l'hyperactivité et des troubles attentionnels de l'adolescent. Il bloque de manière sélective la recapture de la noradrénaline. [121].

La mirtazapine, (Remeron®), exerce un effet antagoniste sur les récepteurs alpha-2 adrénergiques pré-synaptiques et entraîne une libération de noradrénaline dans la fente synaptique (122) (figure 3). En effet, les autorécepteurs alpha-2 qui inhibent l'activité électrique des neurones noradrénergiques sont bloqués, provoquant ainsi la libération de ce neurotransmetteur [123]. Par ailleurs, le blocage des hétéro-récepteurs alpha-2 situés sur les terminaisons des neurones sérotoninergiques entraîne secondairement une libération synaptique de la 5-HT dans la fente synaptique [124]. Les neurones sérotoninergiques possèdent des récepteurs alpha-1 localisés sur le corps cellulaire. La stimulation de ces récepteurs tend à augmenter la fréquence de décharge des neurones sérotoninergiques [125]. La stimulation des récepteurs alpha-2 post-synaptiques a l'effet contraire (voir figure 3). Conséquemment, le système noradrénergique peut avoir soit un effet de frein ou un effet d'accélérateur sur le système sérotoninergique. L'innervation noradrénergique du raphé

(neurones sérotoninergiques), et l'innervation sérotoninergique du locus cœruleus (neurones noradrénergiques) témoignent d'un équilibre complexe entre ces deux systèmes [126].

Figure 3 : Mode d'action de la mirtazapine



Adaptation de P. Blier (127)

L'effet global de la mirtazapine est une augmentation de la transmission sérotoninergique et noradrénergique [128]. Cette molécule montre peu d'affinité pour les récepteurs à dopamine et pour les récepteurs cholinergiques muscariniques, mais a une forte affinité pour les récepteurs à histamine H_1 [129]. Elle semble être sans effet sur la recapture de la sérotonine et de la dopamine et avoir un effet minimal sur la recapture de noradrénaline [130]. L'efficacité antidépressive de la mirtazapine a été démontrée lors de divers essais cliniques contrôlés d'une durée de six à huit semaines [131,132].

F. Les antidépresseurs atypiques

La trazodone (Desyrel®) et la néfazodone (Serzone-5HT₂®) sont des antidépresseurs dits atypiques, puisqu'ils ont un profil pharmacologique, des caractéristiques fonctionnelles et structurales différentes, les distinguant des autres antidépresseurs [133]. Aux États-Unis, vers le début des années 1980, la trazodone fut le premier antidépresseur de seconde génération à être disponible pour usage clinique [133]. Il a été développé sur la base de l'hypothèse que la dépression soit causée par un déséquilibre du cerveau au niveau des mécanismes responsables de l'intégration émotionnelle des expériences désagréables [133]. Contrairement à la plupart des antidépresseurs disponibles, la trazodone présente des effets minimaux sur les récepteurs cholinergiques muscariniques [133]. Le mécanisme d'action de la trazodone demeure obscur. Des études de liaison ont montré que la trazodone est relativement sélective pour les sites de recapture de la sérotonine [134]. Chez l'animal in vivo par contre, elle inhibe les convulsions induites par les agonistes sérotoninergiques classiques et ne produit pas un contrôle négatif sur les récepteurs alpha-adrénergiques dans le cortex du rat [135].

1.6.3 Mécanismes d'action des antidépresseurs

A. 5-HT

L'acide 5-hydroxyindole-3-acétique (5-HIAA), le métabolite principal de la 5-HT, est significativement diminué dans le liquide céphalo-rachidien chez 40% des patients souffrant de dépression [136]. Une concentration faible de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien est positivement corrélée avec une prévalence élevée de tendance suicidaire

[137]. Une étude effectuée plus récemment tend à confirmer que le niveau de 5-HIAA dans le liquide céphalo-rachidien pourrait servir d'indice prédictif du suicide et de l'agressivité ainsi que pour des problèmes d'impulsivité [138]. Aussi, il a été fréquemment démontré qu'une diminution de sérotonine, par une déplétion aiguë du tryptophane, un acide aminé essentiel, chez des patients ayant atteint la rémission suite à un traitement avec un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, induit une humeur dépressive transitoire dans 50 à 60% des cas [139]. En effet, certaines études ont rapporté que le niveau plasmatique du précurseur de la 5-HT, le L-tryptophane, serait réduit chez les patients déprimés [140]. Lorsqu'un déficit de tryptophane est provoqué par une manipulation alimentaire, par exemple une solution d'acides aminés appauvrie de tryptophane, les patients dépressifs stabilisés avec un antidépresseur peuvent présenter une rechute [141].

Immédiatement après l'administration d'un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de 5-HT, les transporteurs de la 5-HT situés sur le corps cellulaire et les terminaisons des neurones sérotoninergiques sont bloqués, avec une augmentation conséquente de 5-HT extracellulaire au niveau somato -dendritique et dans les aires de projections axonales [142]. Il s'agit donc d'une augmentation transitoire puisque cette élévation des concentrations extracellulaires de 5-HT activera directement les autorécepteurs de type 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B-D}, produisant ainsi une diminution de l'activité du neurone 5-HT et une réduction de la libération de neurotransmetteurs à partir des terminaisons [142]. Avec le temps, des adaptations se mettront en place et aboutiront à une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique [143]. Suite à ces adaptations, l'inhibition de la recapture de la 5-HT entraînera une augmentation des niveaux de 5-HT synaptiques, qui semble être à la base des actions thérapeutiques des antidépresseurs. Une seconde

adaptation contribuant à l'augmentation des niveaux de 5-HT à la synapse est le résultat de l'inhibition maintenue des transporteurs de 5-HT par les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, provoquant une régulation négative [99].

B. Dopamine

La relation entre la dépression et la déficience en dopamine dans le système méso-limbique est le sujet de multiples interrogations, et ce, depuis plusieurs années. En effet, plusieurs évidences suggèrent une relation entre la transmission dopaminergique du système nerveux central et la dépression. Chez les patients déprimés, une régulation à la hausse de la densité des récepteurs D₂ est observée dans les ganglions basaux et dans le cervelet [144]. La relation entre la dopamine et la dépression a été confirmée par le fait que les antidépresseurs agissent sur le système dopaminergique. Des études sur les modèles animaux suggèrent que les antidépresseurs augmentent la neurotransmission dans le système méso-limbique dopaminergique [145,146]. Plus précisément, un traitement chronique avec un antidépresseur induit une hyper-sensibilité au récepteur post-synaptique [147]. Cet effet pourrait être le résultat de l'inhibition des effets induits par la mélatonine. Dans le cortex préfrontal des rats, les antidépresseurs tels la désipramine, un inhibiteur puissant de la recapture de la noradrénaline, augmentent les concentrations extracellulaires de dopamine en bloquant la recapture de dopamine dans les neurones noradrénergiques [148,149]. De plus, la fluoxétine augmente les concentrations extracellulaires de dopamine dans le cortex préfrontal par un mécanisme indépendant de la 5-HT [150].

L'action indirecte des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sur la transmission dopaminergique explique en partie le délai de l'apparition des effets thérapeutiques des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Une équipe de chercheurs [151] a démontré que

la fluoxétine inhibe la fonction dopaminergique dans l'aire tegmentale ventrale en augmentant les niveaux synaptiques de sérotonine, qui agissent vraisemblablement par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT_{2C-2B}. Une administration chronique de fluoxétine induit une tolérance à son effet inhibiteur de l'activité dopaminergique, probablement due à une régulation à la baisse des récepteurs 5-HT_{2C-2B} [144]. Le délai entre l'apparition des effets des antidépresseurs avec la fluoxétine pourrait s'expliquer par le temps requis pour cette régulation [144].

Un effet médicamenteux primaire sur le système dopaminergique peut aussi conduire à un effet antidépresseur. La moclobémide, un inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A [152], et la DOV 21-947 [153], un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, peuvent induire une augmentation des concentrations extracellulaires de dopamine. Le développement de ce dernier antidépresseur agissant sur les trois neurotransmetteurs est basé sur l'hypothèse que la dopamine joue un rôle pivot dans la dépression, et qu'un antidépresseur à large spectre produira un effet plus rapide et plus important [154].

En se basant sur l'hypothèse d'une déficience dopaminergique dans la dépression, la correction de cette déficience par des agonistes directs des récepteurs dopaminergiques pourrait aussi constituer une stratégie thérapeutique. Ainsi, la pramipéxole, un agoniste D₂-D₃, entraîne les effets opposés à ceux d'un stress chronique moyen [155]. Aussi, chez la souris les effets antidépresseurs du citalopram, de la fluvoxamine et de la paroxétine sont potentialisés lorsque l'animal est prétraité avec un agoniste spécifique des récepteurs dopaminergique D₁ (SK 38393), un agoniste D₂ (bromocriptine), un agoniste D₃ (PD 128 907). Ils sont atténués, dans le cas d'un prétraitement, par un antagoniste D₁ (SCH

23390). L'association des antidépresseurs avec des médicaments agissant sur le système dopaminergique a été évaluée chez l'homme. Dans le traitement de la dépression réfractaire, un effet bénéfique a été observé lors de l'addition de la cabergoline (un agoniste à dopamine) à la minalcipran (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine) [156]. L'hypothèse voulant que le blocage du système dopaminergique contribue à l'émergence des symptômes dépressifs a été soutenue par Bressant et ses collaborateurs [157]. Chez des patients schizophrènes traités avec des antipsychotiques, ils ont observé que le degré de blocage du récepteur dopaminergique striatal D₂ induit par le traitement aux antipsychotiques est directement corrélé avec la présence et la sévérité des symptômes dépressifs dans la schizophrénie [157].

Le système dopaminergique joue donc un rôle dans la physiopathologie de la dépression et constitue une des cibles potentielles des antidépresseurs. Cependant, la stratégie thérapeutique consistant à corriger la déficience en dopamine par un agoniste des récepteurs dopaminergiques n'est pas efficace pour toutes les formes de dépression. Une surstimulation du système dopaminergique peut être nuisible aux patients dépressifs. Une étude de cas suggère que l'addition de bromocriptine (2,5-5 mg/jour) à de l'imipramine améliore les symptômes dépressifs chez un patient souffrant de dépression réfractaire; toutefois, lorsque les doses sont augmentées à 15 mg /jour, le statut clinique se détériore et revient à l'état original [158].

C. Noradrénaline

En parallèle avec le système sérotoninergique, le système noradrénergique est une cible efficace des antidépresseurs. La noradrénaline est retrouvée dans la plupart des régions du cerveau et agit principalement comme un régulateur général de l'humeur et en réponse aux

stimuli, tel le stress [159]. Le système noradrénergique consiste en un circuit complexe avec plusieurs connections avec d'autres systèmes neurologiques [99]. La dépression semble être associée à une hypo-fonction du système noradrénergique [160]. Certains antidépresseurs agissent en augmentant la disponibilité de la noradrénaline au niveau de la synapse [160].

Les récepteurs alpha 2-adrénergiques et bêta-adrénergiques présents dans le cortex frontal et préfrontal semblent être étroitement associés avec la dépression. Brunello et collaborateurs ont démontré une régulation à la baisse des récepteurs alpha 2-adrénergiques dans la dépression [160]. La mirtazapine exerce son effet par l'intermédiaire des autorécepteurs alpha-2 [160]. Les transporteurs de noradrénaline, qui jouent un rôle important dans la recapture de la noradrénaline au niveau de la synapse, sont aussi la cible des antidépresseurs tel la reboxetine et la desipramine [99]. Chez le rat, l'administration d'un inhibiteur de la recapture de noradrénaline, la désipramine, a permis de comprendre l'impact d'une diminution de la fonction des transporteurs de noradrénaline. Celle-ci résulterait d'une diminution des sites de liaison au niveau des transporteurs et non d'une diminution de l'expression des gènes [161]. En résumé, les autorécepteurs centraux alpha-2 et les hétéro-récepteurs sont sur-sensibilisés dans la dépression. Cette hypersensibilité serait la résultante d'une activité aminergique faible de l'aire préfrontale [162]. Ainsi, un traitement antidépresseur chronique par désensibilisation des récepteurs alpha-2 et une augmentation de la sensibilité des récepteurs alpha-1, augmentera dans l'aire préfrontale la libération synaptique de sérotonine et de noradrénaline [162].

Chez le rat, l'administration chronique (durant 14 jours) de désipramine et d'électrochocs induit une diminution du nombre, et de la fonction, des récepteurs bêta-adrénergiques dans

le cortex. [163,164]. Chez le patient déprimé, une régulation à la baisse des récepteurs bêta-adrénergiques est un marqueur pharmacologique d'activité antidépressive [165]. La signification fonctionnelle de cette diminution de l'activité bêta-adrénergique reste toutefois ambiguë puisque cette dernière peut être la résultante d'une réponse adaptative et non un mécanisme sous-jacent aux effets antidépresseurs [166].

D. «Brain derived neurotrophic factor» (BDNF)

Les théories récentes de la neurobiologie des troubles de l'humeur, en particulier de la dépression majeure, incluent des altérations au niveau des cascades de signalisation intracellulaire ainsi qu'une détérioration de la plasticité cellulaire [167,168]. Des évidences récentes suggèrent que certaines molécules critiques des cascades de signalisations neurotrophiques, tels le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) et les MAP (mitogen activated protein) kinases sont la cible des antidépresseurs présentement utilisés, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [169].

Les facteurs neurotrophiques comprennent plusieurs familles de diverses protéines de signalisation. Ces facteurs furent associés à la croissance et la différenciation des neurones durant le développement [169]. Actuellement il est démontré que ces protéines variées se retrouvent en grande quantité dans le cerveau adulte. Elles jouent un rôle primordial dans la régulation de la survie, le maintien des cellules gliales, des neurones différenciés et de leurs signaux de transduction [165-167]. Des travaux récents ont soulevé la possibilité que ces facteurs neurotrophiques puissent être utilisés dans le traitement de la dépression [166]. Le stress a été démontré comme étant un facteur pouvant réduire la synthèse du BDNF au niveau de l'hippocampe [166]. Un traitement chronique avec un antidépresseur, quelle que soit sa classe chimique, augmente l'expression de BDNF dans l'hippocampe [168]. Le

BDNF a des effets neuroprotecteurs et est impliqué dans les événements neurotrophiques. Une des premières voies implique une signalisation par les facteurs de croissance (principalement BDNF). Elle se manifeste à travers les fonctions des enzymes intracellulaires ERK (extracellular-signal-regulated protein kinase) et RSK, qui activeraient le CREB (cAMP response element binding protein), pour augmenter la transcription de Bcl-2 (voir figure 4) [167]. Une seconde voie implique l'activation des protéines G liées à l'adénylate cyclase et à la PKA (protéine kinase A). Cette activation des protéines G entraînerait l'activation de CREB et donc augmenterait secondairement l'expression de BDNF [168]. Par l'intermédiaire de CREB, le traitement chronique aux antidépresseurs augmente l'expression de BDNF, et induit ainsi une neurogenèse dans l'hippocampe des rats (ainsi que dans celle d'humains) [169].

Figure 5 : Voies de signalisation intracellulaire de la neuroplasticité

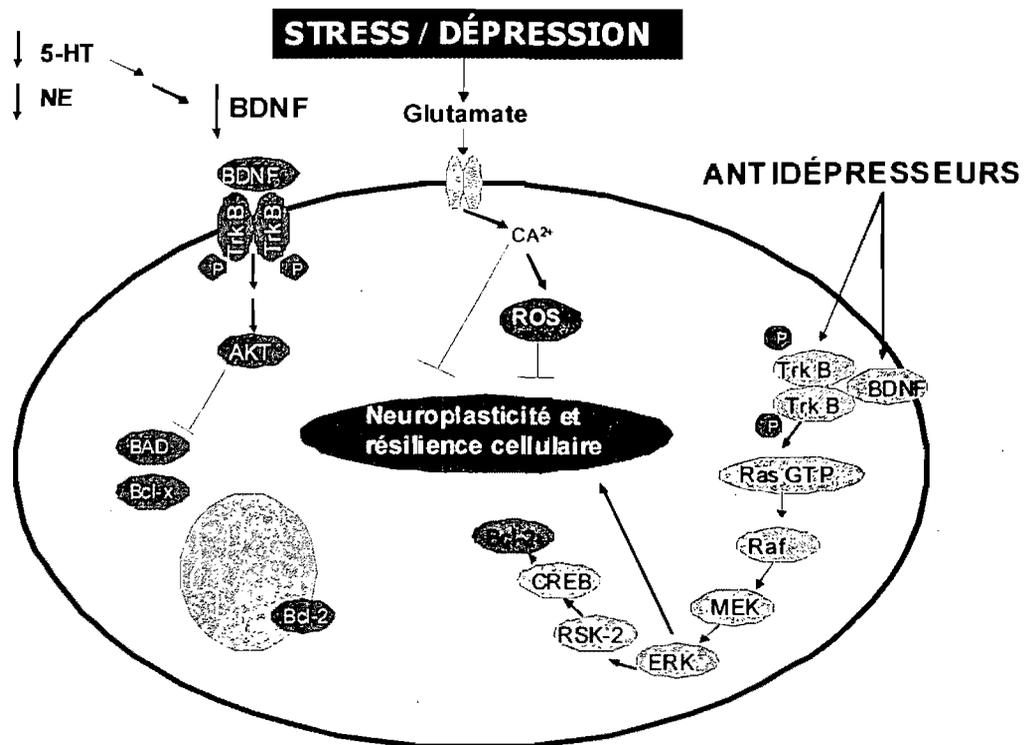


Figure 4 : Schéma illustrant une vue simplifiée des voies de signalisation intracellulaire via lesquelles BDNF et les neurotrophines liées produisent leurs diverses réponses biologiques dans les neurones cibles. Adapté de Manji et collègues (168). BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, CREB: cAMP response element binding protein, ROS: Reactive oxygen species, AKT: Phosphoinositide 3-kinases, MEK: MAP kinase kinase, ERK: extracellular signal-regulated kinase, RSK-2: Ribosomal S6 kinase-2, Bcl-2: Oncogene B-cell leukemia-2, BAD: Bcl-2 Antagonist of cell Death, Trk B: Tyrosine Kinase Receptor B

1.7 Buspirone

La buspirone a été la première molécule anxiolytique non sédatrice et non benzodiazépinique à être développée et commercialisée [170]. La buspirone ou BuSpar® est un médicament largement utilisé chez les patients souffrant d'anxiété chronique et chez les patients qui ne répondent plus à un traitement aux benzodiazépines [171]. Elle a été synthétisée initialement en 1968 dans le cadre d'un programme de développement d'antipsychotique [172]. De fait, à l'instar des neuroleptiques typiques, la buspirone bloque les réponses conditionnées chez le rat [170]. En plus, la buspirone diminue l'agressivité du singe rhésus et leur comportement conflictuel, deux propriétés des molécules anxiolytiques [173]. Les premières études chez des patients présentant, selon les critères du DSM II, un désordre anxieux ont montré des résultats spectaculaires [174]. Ainsi, plusieurs études contrôlées ont démontré ses propriétés anxiolytiques, une absence d'effet neuroleptique adverse et un potentiel de dépendance faible à inexistant [170].

1.7.1 Indication pour l'anxiété généralisée

Plusieurs anxiolytiques non benzodiazépiniques ont été développés. À l'encontre des benzodiazépines, ces molécules ne facilitent pas la fonction GABAergique, mais se comportent comme des agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}. Suite à l'approbation par la FDA de la buspirone comme molécule anxiolytique pour l'anxiété généralisée [175], plusieurs études ont été conduites pour évaluer l'effet de la buspirone dans le trouble panique, la dépression majeure, le trouble obsessionnel-compulsif, la phobie sociale, le stress post-traumatique, les effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de sérotonine, la démence, les

troubles du comportement, les déficits attentionnels, l'hyperactivité, et la dépendance au tabac [176]. La buspirone n'a pas démontré une efficacité thérapeutique pour le trouble de panique [177], semble dépourvue de propriétés hypnotiques, myorelaxantes ou anticonvulsivantes et présente un très faible potentiel d'abus [178,179]. De fait, cette substance n'induit pas de la tolérance et provoque peu ou pas de dépendance [179,180]. L'effet anxiolytique de la buspirone est plus lent que pour le diazépam mais la buspirone est beaucoup moins sédatrice et produit beaucoup moins d'effets psychomoteurs que la plupart des benzodiazépines [177]. Les effets bénéfiques de la buspirone peuvent prendre 7 à 10 jours avant de se manifester, et parfois il faut attendre 3 à 4 semaines avant d'obtenir des résultats optimaux. D'autre part, l'efficacité anxiolytique de la buspirone lors d'un essai prolongé, soit pendant plus de quatre semaines, n'a pas été démontrée dans des essais cliniques contrôlés [175].

1.7.2 Mécanisme d'action

Contrairement aux benzodiazépines, la buspirone ne facilite pas la fonction GABAergique. Son effet anxiolytique serait lié à une stimulation des récepteurs pré et post-synaptiques $5HT_{1A}$ (181) La buspirone est un agoniste complet des récepteurs pré-synaptiques $5HT_{1A}$ du raphé dorsal, ce qui implique qu'elle devrait inhiber la décharge neuronale et réduire ainsi la libération de la sérotonine [170]. La buspirone est aussi un agoniste partiel des récepteurs post-synaptiques $5HT_{1A}$ au niveau de l'hippocampe, et du cortex [170]. En présence d'un excès fonctionnel de sérotonine, la buspirone se comporterait comme un antagoniste, tandis qu'en état de déficit, elle se comporterait comme un agoniste [170]. Des études de liaison effectuées *in vitro* ont démontré que la buspirone se lie avec une grande affinité aux récepteurs $5-HT_{1A}$ et D_2 . Un aspect intéressant de l'action de la buspirone est sa

spécificité pour les récepteurs 5-HT_{1A} du cerveau. Chez l'animal, la bupirone diminue la recapture de la sérotonine davantage dans l'hippocampe que dans le striatum [182]. Ses effets anxiolytiques mettent quelques jours à se manifester [183]. La bupirone peut aussi prévenir l'augmentation des récepteurs dopaminergiques D₂ causée par les neuroleptiques classiques (un mécanisme potentiel de la dyskinésie tardive) [170]. Le profil pharmacologique de la bupirone ressemble beaucoup plus à celui de l'apomorphine (un agoniste dopaminergique avec des effets anxiolytiques connus) qu'à celui des neuroleptiques ou des benzodiazépines [172].

La bupirone est métabolisée par le cytochrome hépatique P450 3A4 et les inhibiteurs de cet enzyme augmentent les niveaux plasmatiques de la bupirone [170]. La bupirone a de multiples métabolites, principalement des dérivés hydroxylés et son métabolite majeur est le 1-pyrimidinyl-pipérazine (1-PP). Les niveaux de 1-PP sont beaucoup plus élevés dans le cerveau que dans le sang [170]. Ce métabolite ne partage pas les effets sérotoninergiques de la bupirone mais son effet antagoniste sur les récepteurs noradrénergiques alpha-2 induit une augmentation de la production de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG) [184]. Son effet noradrénergique a été évoqué comme facteur expliquant la forte corrélation observée entre les niveaux sanguins de 1-PP et l'efficacité de la bupirone chez les patients alcooliques [185], ainsi que son efficacité moindre dans le sevrage aux benzodiazépines et dans le traitement des attaques de panique.

1.8 La Dépression Résistante

La dépression résistante constitue un problème clinique important. Dans un essai clinique typique, on observe une amélioration seulement dans 60% des cas [186] et la rémission est d'un taux encore moindre. L'impact de cette résistance se manifeste par une augmentation des coûts liés à l'utilisation des services médicaux, des taux augmentés d'hospitalisation, et des difficultés liées à une dysfonction professionnelle [187-189]. Plusieurs définitions de la dépression résistante ont été avancées [190,191,192]. L'absence de réponse aux différentes interventions thérapeutiques est à la base de ces définitions ; toutefois, aucun consensus n'a été établi sur la définition du degré de symptômes résiduels qui définissent la résistance, ainsi que la dose et la durée d'un essai adéquat d'une médication.

Plusieurs facteurs contribuent à la résistance. La non-adhésion au traitement constitue une des causes premières de la non-réponse. Environ 70% des patients ne sont pas adhérents aux traitements antidépresseurs [193,194]. La raison la plus fréquente pour la cessation de la médication est l'émergence d'effets adverses [195]]. Plusieurs autres facteurs ont été évoqués comme étant impliqués dans la résistance au traitement, telles les comorbidités psychiatriques [196]. Au moins dans le cas des troubles de la personnalité, des études rigoureuses semblent démontrer que ces conditions ne sont pas associées à une résistance aux traitements [196]. Des aspects cliniques spécifiques, tels les symptômes somatiques [197] ainsi que plusieurs conditions médicales, peuvent précipiter ou aggraver les états dépressifs, contribuant ainsi à la résistance. Certaines données impliquent des processus inflammatoires et les lésions cérébrales [198-200] dans la résistance au traitement. Les niveaux de cholestérol élevés semblent prédire la non-réponse à un traitement antidépresseur [201]. L'hypothyroïdie, même sub-clinique, a été associée à la dépression

résistante [202]. Conséquemment, la première étape de l'évaluation de la dépression résistante est la ré-évaluation diagnostique.

En ce qui concerne le traitement pharmacologique, l'optimisation de la dose d'antidépresseur est à rechercher en premier lieu [203]. Néanmoins, peu d'études s'intéressent à cette question. Fava et collègues ont examiné cet aspect dans deux études à effectifs modestes [204,205] démontrant une réponse à l'augmentation de dose de la fluoxétine après une réponse initiale limitée. Le changement d'un antidépresseur à l'autre a fait l'objet de quelques études à devis variables. Le passage d'un tricyclique à un autre produit des taux de réponse décevants de 9% [206,207] et 30%. Le même exercice, mais cette fois en passant d'un tricyclique ou un hétérocyclique au bupropion, produit un taux de réponse de 50% [208]. Thase et Rush résument les données, d'ailleurs de qualité variable, relatives à la réponse à un traitement par antidépresseur chez des sujets qui n'ont pas répondu à un traitement tricyclique [195]. La réponse varie entre 9% et 71%, la prépondérance des résultats se situant en dessous de 50%. Les ISRS, chez les patients résistants aux tricycliques, démontrent un taux de réponse de 30 à 70% [195]. Chez les patients résistants aux ISRS, les tricycliques sont efficaces dans 60 à 73% des cas [209,210, 211]. Une série d'études à devis variables concernant la venlafaxine semblent démontrer un taux de réponse variant de 35 à 80%, soulignant l'importance de la définition de la résistance, ainsi que du dosage d'antidépresseur utilisé [212-215]. Le traitement par le bupropion en monothérapie produit une réponse d'environ 60% chez les patients résistants aux ISRS [216].

Il n'y a aucune étude contrôlée ciblant la combinaison des stimulants et des antidépresseurs, toutefois il s'agit d'une intervention déjà décrite comme produisant une amélioration

(dextroamphétamine, ou méthylphénidate combiné avec les tricycliques ou IMAO) [217-221].

C'est un chercheur montréalais, de Montigny, qui a émis l'hypothèse que le lithium serait un agent de potentialisation efficace car il augmente la libération pré-synaptique de sérotonine [222]. Ceci a été confirmé dans maintes études subséquentes [223,224]. L'étude de Fava et collègues ainsi qu'une série de cas observés semblent suggérer une efficacité de l'augmentation des ISRS par le lithium [205, 225]. Ainsi la potentialisation par le lithium est considérée comme la référence dans le traitement de la dépression résistante.

La potentialisation par l'hormone thyroïdienne est une stratégie peu utilisée mais ayant une base d'évidence relativement robuste en comparaison aux autres interventions plus fréquemment choisies par les cliniciens. Joffe et collègues [226] ont démontré que le T3 37,5 mcg était aussi efficace que le lithium (59% et 53%), et les deux sont plus efficaces que le placebo (19%). Dans une autre étude, le T3 semblait plus efficace que le T4 [227]. Une stratégie de potentialisation par des hautes doses de T4 semble soutenir cette lignée d'évidences [228]. Malgré des données probantes concernant le lithium et le T3/T4, les préoccupations avec les effets adverses potentiels rendent ces interventions relativement peu populaires.

La combinaison de deux agents antidépresseurs est actuellement l'intervention la plus fréquente dans le traitement de la dépression résistante. Plusieurs petites études ont montré que les patients ne répondant pas aux antidépresseurs tricycliques répondaient lorsque la fluoxétine leur était ajoutée [229,230]. Dans la même optique d'une complémentarité de mécanismes d'action, le bupropion a été combiné aux ISRS avec un taux de réponse de 54% [231]. Le buspirone, en association avec les ISRS, a produit une amélioration dans

certaines études ouvertes mais le résultat d'une étude contrôlée a été négatif [232-236]. La combinaison d'un anticonvulsivant et un antidépresseur, en particulier la carbamazépine, a démontré un certain succès [237, 238]. Le traitement par la lamotrigine, soit en ajout ou seule, a été efficace dans la dépression résistante [239-241].

La manipulation hormonale, soit en ajoutant l'estrogène [242-244] ou la testostérone [245] a été décrite dans la dépression résistante. La réplique avec des essais à effets robustes demeure à faire. La monothérapie avec des supprimeurs de stéroïdes, telles la kétoconazole ou la métapyrone, produit une rémission des symptômes dépressifs [246,247].

La privation du sommeil et la photothérapie sont des stratégies efficaces en essai clinique mais assez peu répandues dans la pratique clinique [248-256].

Plusieurs études suggèrent que l'électro-convulsivothérapie semble être aussi efficace dans la dépression résistante qu'elle peut l'être dans la dépression majeure non-résistante [257].

1.9 Objectifs des études faisant partie du mémoire

C'est dans le contexte d'observations cliniques préliminaires de l'efficacité de l'ajout d'antipsychotique atypique à un traitement antidépresseur inefficace que naquit l'idée de la comparaison de cette intervention à la stratégie la mieux étudiée et la plus fiable, soit l'ajout de lithium. Subséquemment à la conception du protocole de l'étude rapportée dans ce mémoire, plusieurs études ont confirmé la validité de l'ajout d'antipsychotique atypique à un traitement antidépresseur inefficace (258-263). Le lithium demeure l'étalon contre lequel toute intervention dans la dépression résistante doit se mesurer. L'objectif de notre étude a donc été de comparer une stratégie alors novatrice à celle qui était le standard accepté.

L'anxiété étant un facteur crucial modulant l'évolution de la dépression il nous a semblé pertinent d'examiner dans notre première étude l'effet d'un agent anxiolytique sur cet aspect dans le contexte de la dépression majeure. La buspirone permettrait d'évaluer l'efficacité de ce type de molécule dans la dépression. De plus, en étudiant son effet sur les aspects anxieux et les aspects dépressifs il devrait être possible d'éclairer la relation de l'anxiété avec l'entité pathologique qu'est la dépression majeure.

Les deux études explorent des caractéristiques de la dépression qui compliquent la dépression et entravent son traitement.

2 L'efficacité de la buspirone dans la dépression anxieuse

Introduction

Les médicaments peuvent avoir des effets pharmacologiques spécifiques; par contre, d'un point de vue clinique, leur effet thérapeutique ne correspond pas nécessairement à la classification des troubles psychiatriques. L'effet des médicaments peut être utilisé pour comprendre les pathologies psychiatriques [264].

L'anxiété a un impact négatif sur l'évolution et le pronostic des malades traités pour la dépression majeure. Si elle représente un indice de sévérité de la dépression, elle devrait varier parallèlement à l'évolution de cette dernière. Si, au contraire, elle constitue un trouble comorbide indépendant de la dépression majeure, son évolution ne sera pas affectée par celle de cette dernière. Selon la première hypothèse, le blocage de la recapture sérotoninergique par un ISRS devrait améliorer les symptômes d'anxiété parfois sévères chez certains patients déprimés. Alternativement, un traitement spécifique de l'anxiété avec la buspirone devrait améliorer la symptomatologie dépressive de ces malades. Selon la deuxième hypothèse, le traitement des malades avec un ISRS spécifique devrait améliorer la symptomatologie affective sans modifier significativement la comorbidité anxieuse. De façon alternative, le traitement anxiolytique à la buspirone devrait cibler principalement la comorbidité sans affecter significativement l'état dépressif prédominant (Axe 1).

Objectif

L'objectif de cette étude est d'utiliser la buspirone pour explorer l'interaction de l'anxiété et la dépression. Comparativement au placebo (substance pharmacologiquement inactive), la fluoxétine devrait améliorer significativement la symptomatologie des patients souffrant

de dépression majeure. De plus, comparativement au placebo et à la fluoxétine, la buspirone devrait améliorer significativement l'anxiété éprouvée par les patients souffrant de dépression majeure. Si l'anxiété est un indice de sévérité chez le patient présentant une dépression majeure, elle devrait s'améliorer quand les symptômes dépressifs diminuent. Toutefois, si l'anxiété est une constituante de la dépression observée, toute amélioration liée au traitement à la buspirone devrait s'accompagner d'une amélioration des symptômes dépressifs.

Population et méthodes

Sélection des patients

Quatre-vingt-dix sujets présentant une dépression majeure selon les critères diagnostiques du DSM III furent recrutés et ont accepté librement de participer à cette étude comparative visant à évaluer les propriétés antidépressives de la buspirone par rapport à un étalon pharmacologiquement inactif (le placebo) et par rapport à un étalon actif reconnu (la fluoxétine). Les critères d'inclusion et d'exclusion recommandés pour cette évaluation pharmacologique expérimentale de phase 3 furent appliqués.

Critères d'inclusion :

- Hommes ou femmes âgés entre 18 et 65 ans
- Diagnostic de dépression majeure selon le DSM-III
- Méthode de contraception efficace
- Aptitude à donner un consentement éclairé

Critères d'exclusion :

- Condition psychiatrique autre que la dépression majeure étant la cible de traitement dans les derniers six mois
- Conditions médicales instables
- Abus ou dépendance aux substances dans les derniers six mois
- Facteurs interférant avec la capacité du sujet de collaborer à l'étude
- Médications psychotropes autres que ceux autorisés dans l'étude

Procédures

Suite à une période de retrait de toute médication psychotrope s'échelonnant sur deux semaines, les sujets furent répartis de façon aléatoire en trois groupes de traitement, à savoir le groupe placebo, le groupe fluoxétine et le groupe buspirone. Ces trois traitements furent administrés à double insu pendant 8 semaines à une dose de 0 mg pour le placebo, 30 mg pour le buspirone et 20 mg pour la fluoxétine.

A leur admission à l'étude, la sévérité de la symptomatologie dépressive fut cotée par le psychiatre sur l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) qui comporte 23 items dont la variabilité est définie opérationnellement. Le regroupement de ces items en 6 facteurs de morbidité permet de caractériser l'état du sujet déprimé à différents niveaux :

- facteur 1 = anxiété/ somatisation,
- facteur 2 = variation du poids,
- facteur 3 = troubles cognitifs,
- facteur 4 = variabilité diurne,
- facteur 5 = ralentissement psycho-moteur,
- facteur 6 = trouble du sommeil.

Par ailleurs, la sévérité de l'état dépressif des sujets fut appréciée subjectivement par le psychiatre selon l'échelle ordinale de l'Échelle de l'Impression Clinique Globale (Clinical Global Impression scale).

Au cours de cette première entrevue, la sévérité de l'état anxieux des sujets fut cotée par le même évaluateur sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) qui comporte 14 items dont la variabilité est subjectivement définie selon une échelle ordinale variant de 0 à 4. Le regroupement de ces items en 2 facteurs (anxiété somatique et anxiété psychique) permet

de différencier les composantes généralement acceptées de l'anxiété.

Suite à la rencontre avec le psychiatre, le sujet devait remplir un inventaire symptomatique de 90 items, tel que décrit par Derogatis, Lipman et Covi (265), et permettant, par factorisation d'apprécier 9 dimensions : la somatisation, l'obsession-compulsion, la sensibilité interpersonnelle, la dépression, l'anxiété, la colère et l'hostilité, l'anxiété phobique, l'idéation paranoïde et le psychotisme.

Toutes ces échelles, traduisant l'état psychique des sujets, furent répétées après la phase d'épuration médicamenteuse de 2 semaines et à la huitième semaine de traitement.

Analyses statistiques

A la fin de cette étude, le code d'attribution aléatoire des médicaments fut ouvert permettant d'évaluer l'évolution symptomatique des sujets ainsi que les différences de moyennes observées entre les 3 groupes parallèles de traitement à l'aide d'une analyse de variance pour un plan factoriel 3*3 (3 traitements et 3 temps de mesure). Les différences d'évolution entre les 3 groupes ou les comparaisons variables des traitements dans le temps furent appréciées par les comparaisons orthogonales des interactions traitements*mesures. Le seuil critique de signification fut fixé à 5%.

Résultats

Patients

Les trois groupes de sujets ne montrent pas de différences significatives à l'analyse de variance simple dans leurs caractéristiques démographiques suite à l'attribution aléatoire des trois médicaments. Cette similitude indique qu'un biais de type sujet, tel que défini par Lindquist (266) est peu vraisemblable.

Tableau I- Caractéristiques démographiques

	Buspirone	Fluoxétine	Placébo	
Années de scolarité	13,2	13,0	12,1	P=0,5
Âge	40,6	38,4	39,3	P=0,5
Âge moyen au début de la maladie	37,0	34,0	33,3	P=0,6
Durée de l'épisode actuel (semaines)	40,3	46,8	58,7	P=0,5
Sexe H : F	8 :22	14 :16	11 :19	Chi ² =NS

Évaluation de l'efficacité

HAM-D

Sur tous les facteurs de l'échelle de Hamilton, aucune interaction entre l'évolution symptomatique des patients au cours du temps et les trois traitements étudiés, n'est observée (voir tableau II). Le facteur anxiété/somatisation ne varie pas significativement

entre les trois groupes de traitement ($F_{2, 87}=0.60$) mais diminue significativement de l'état initial à la huitième semaine de traitement ($F_{2, 174}=78.9$). De façon similaire la perte de poids s'améliore pour tous les sujets ($F_{2, 174}=10.6$) mais ne diffère pas entre les traitements ($F_{2,87}=0.78$). Il en est de même de la perturbation cognitive qui diminue significativement chez tous les sujets ($F_{2, 174}=48.06$) mais ne diffère pas entre les trois groupes de traitement ($F_{2,87}=0,4$). La variation diurne est moindre après huit semaines de traitement ($F_{2, 174}=5.11$) mais ne diffère pas entre les groupes ($F_{2, 87}= 0.8$). Les sujets éprouvent moins de troubles de sommeil ($F_{2, 174}=25.7$) et sont moins ralentis sur le plan psychomoteur ($F_{2, 174}=79.40$); toutefois les sujets se sont améliorés également sur les trois traitements ($F_{2,87}=0.98$ et $F_{2,87}=0.52$ respectivement). De façon globale, aucune différence entre les trois traitements n'est observée à la sommation des 18 premiers items de l'échelle de Hamilton ($F_{2, 87}=0.56$), mais tous les sujets se sont améliorés dans le temps ($F_{2, 174}=72.15$).

Tableau II. Résumé des résultats propres à l'échelle de dépression de Hamilton :

Facteurs		Placébo	Fluoxétine	Buspirone	Médicament F _{2,87}	Temps F _{2,174}	Médicament x Temps F _{4,261}
Anxiété/somatisation	Temps -1	7,6	7,9	7,8	0,6	78,9	1,38
	Temps 0	7,7	7,8	7,8	ns	<0,0001	ns
	Fin	5,4	4,2	5,5			
Changement de poids	Temps -1	0,2	0,2	0,3	0,78	10,56	0,2
	Temps 0	-0,2	-0,2	-0,1	ns	<0,001	ns
	Fin	-1,67	0,0	0,7			
Trouble Cognitif	Temps -1	4,2	4,9	3,9	0,4	48,06	1,8
	Temps 0	4,4	4,2	4,0	ns	<0,001	ns
	Fin	2,6	1,6	2,3			
Variation diurne	Temps -1	1,7	2,0	1,5	0,8	5,11	1,2
	Temps 0	1,9	2,0	2,0	ns	<0,01	ns
	Fin	1,7	0,9	1,2			
Ralentissement psychomoteur	Temps -1	7,6	7,9	7,8	0,52	79,4	2,27
	Temps 0	7,6	8,1	7,7	ns	<0,0001	ns
	Fin	4,8	3,5	5,3			
Trouble du sommeil	Temps -1	4,1	4,1	4,1	0,98	25,7	0,87
	Temps 0	3,8	4,1	4,2	ns	<0,0001	ns
	Fin	2,2	2,7	3,4			
HAMD-17 items	Temps -1	24,1	25,1	24,5	0,56	72,15	1,83
	Temps 0	24,2	24,9	24,5	ns	<0,0001	ns
	Fin	16,2	12,6	17,3			

HAM-A

L'analyse des deux facteurs du Hamilton anxiété, à savoir l'anxiété somatique et l'anxiété psychique, ne montre pas une interaction significative entre les médicaments à l'étude et le facteur temps ($F_{2, 261} = 0.49$ et $F_{2, 261} = 1,57$ respectivement). Par rapport aux valeurs observées après les deux semaines d'épuration médicamenteuse, tous les sujets se sont

améliorés ($F_{2, 174} = 828.00$) dans leur cote d'anxiété somatique de façon similaire quel que soit le traitement ($F_{2, 87} = 1.89$). De façon inverse tous les sujets semblent présenter une aggravation de leur anxiété psychique entre la phase d'épuration médicamenteuse et la fin de l'étude ($F_{2, 174} = 230.00$) et aucune différence n'est observée entre les traitements ($F_{2, 87} = 0.92$).

Tableau III- Résumé des résultats propres à l'échelle d'anxiété de Hamilton :

		Placébo	Fluoxétine	Buspirone	Médicament $F_{2,87}$	Temps $F_{2,174}$	Médicament x Temps $F_{4,261}$
Anxiété/somatique	Temps -1	9,5	10,0	9,8	1,89 ns	828,0 <0,0001	0,49 ns
	Temps 0	14,7	15,4	15,5			
	Fin	10,4	10,2	9,8			
Anxiété psychique	Temps -1	15,3	15,2	15,0	0,92 ns	230,0 <0,001	1,57 ns
	Temps 0	6,2	5,7	5,7			
	Fin	10,8	8,6	11,6			

ECHELLE DE DEROGATIS

L'analyse des 9 facteurs de l'échelle de Derogatis ne montre jamais une interaction entre les médicaments et le temps (voir tableau IV). Le facteur somatisation montre une amélioration des sujets au cours du temps ($F_{1, 83} = 44.21$) mais aucune différence n'est trouvée entre les traitements ($F_{2, 83} = 0.65$). De façon similaire, les facteurs

obsession/compulsion, sensibilité interpersonnelle, dépression, anxiété, colère, anxiété phobique, paranoïa et psychotisme montrent tous une amélioration significative dans le temps ($F_{1,83}=59.01, 57.90, 64.33, 51.77, 19.70, 43.37, 54.28$ et 40.54 respectivement); mais aucune différence entre les trois traitements n'est observée ($F_{2,83}=0,20, 0,73, 0,29, 0,11, 0,93, 0,42, 0,69, 0,42,$ et $1,27$ respectivement).

Tableau IV- Résumé des résultats propres à l'échelle de Derogatis

Facteurs		Placébo	Fluoxétine	Buspirone	Medicament $F_{2,83}$	Temps $F_{1,83}$	Médicament X Temps $F_{2,166}$
Somatisation	Temps 0	23,7	8,7	19,0	0,65	44,21	2,95
	Fin	19,9	15,2	24,1	ns	< 0,001	ns
Obsessions/ compulsions	Temps 0	24,9	27,9	25,9	0,20	59,01	1,41
	Fin	21,7	20,0	19,7	ns	<0,0001	ns
Sensibilité interpersonnelle	Temps 0	21,0	22,4	20,0	0,73	57,9	1,17
	Fin	18,3	15,9	15,4	ns	<0,0001	ns
Dépression	Temps 0	37,6	39,6	36,7	0,29	64,33	1,04
	Fin	30,0	26,6	27,3	ns	<0,0001	NS
Anxiété	Temps 0	22,4	24,3	24,4	0,11	51,77	0,8
	Fin	18,7	18,0	18	ns	<0,0001	ns
Colère	Temps 0	10,5	12,9	10,8	0,93	19,7	1,29
	Fin	9,8	9,4	8,6	ns	<0,0001	ns
Anxiété Phobique	Temps 0	13,0	13,7	13,9	0,42	43,39	0,04
	Fin	10,0	11,1	10,8	ns	<0,0001	ns
Paranoïa	Temps 0	12,3	-12,7	11,3	0,69	54,28	0,36
	Fin	10,2	9,2	8,8	ns	<0,0001	ns
Psychoticisme	Temps 0	17,5	17,8	17,3	0,42	40,54	0,74
	Fin	15,5	13,6	13,7	ns	<0,0001	ns
Autres	Temps 0	16,7	18,6	17,0	1,27	41,04	0,43
	Fin	12,9	14,3	14,4	ns	<0,0001	ns

ECHELLE D'IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE

La sévérité de la maladie diminue dans les trois groupes de sujets ($F_{1, 87} = 89.60$) mais point de façon similaire puisqu'une interaction médicaments*temps est observée ($F_{2, 174} = 3.06$; $p < 0.05$). Deux analyses secondaires distinctes furent donc réalisées pour comparer les trois groupes de traitement à l'état initial puis à la fin de l'étude. A l'état initial aucune différence n'est observée entre les trois médicaments ($F_{2, 87} = 0.77$). Par contre à la fin de l'étude la sévérité de la maladie diffère entre les trois groupes, fluoxétine montrant une efficacité supérieure à celle de la buspirone ($F_{1, 87} = 7.88$). Cette différence se confirme à la cote d'amélioration des sujets où la différence observée entre les traitements ($F_{2, 87} = 4.32$; $p = 0.02$) est attribuable principalement à la supériorité de la fluoxétine par comparaison à la buspirone ($F_{1, 87} = 7.88$; $p < 0.01$).

Tableau V- Impression Clinique Globale :

		Placébo	Fluoxétine	Buspirone	Médicament $F_{2, 87}$	Fluoxétine vs Buspirone $F_{1, 87}$
Sévérité de l'état psychiatrique	Temps 0	5,3	5,36	5,26	0,77 ns	0,52 ns
	Fin	3,8	3,1	4,03	2,49 ns	5,16 <0,05
Amélioration	Fin	2,6	1,83	2,83	4,32 <0,02	7,88 <0,01

Discussion

Le buspirone, un agoniste partiel du récepteur 5-HT_{1A}, a été reconnu comme un agent ayant un effet spécifique sur l'anxiété. L'anxiété étant soit un aspect de la dépression ou un aspect indépendant modulant les manifestations de la dépression, cette molécule offrait l'opportunité d'explorer la relation entre la dépression et l'anxiété. Une évolution distincte des facteurs anxieux et des facteurs dépressifs aurait suggéré qu'il s'agit plutôt de phénomènes co-occurents interagissant ensemble et par conséquent compliquant l'évolution et le traitement de la dépression. Une évolution parallèle aurait, au contraire, suggéré que l'anxiété est une manifestation intégrale de la dépression et que le traitement de l'un implique nécessairement le traitement de l'autre. Malheureusement, les sujets se sont améliorés sans égard au traitement dont ils ont bénéficié. Ainsi leur réponse au placebo ne se distinguait pas de leur réponse soit à la buspirone ou, à l'étalon actif, la fluoxétine. Cette étude peut donc être considérée comme une étude 'échouée' en raison de la réponse robuste au placebo.

La réponse au placebo est définie comme l'amélioration de la condition clinique des patients attribués de façon aléatoire au groupe placebo [267]. Chez les sujets souffrant de dépression traités avec un placebo jusqu'à 25 à 60% manifestent une réduction substantielle de leur symptomatologie [268]. Cette réponse est variable [269] non seulement dans sa prévalence mais tout autant dans ses caractéristiques cliniques [270].

Cinquante à 75% de l'efficacité des antidépresseurs a été attribué à l'effet thérapeutique du placebo [271].

La réponse au placebo semble avoir augmenté durant les dernières années [272]. Lors d'une méta-analyse recouvrant les années 1981 à 2000 les auteurs ont démontré que la réponse au

placébo et à la médication a augmenté de façon significative avec chaque année de publication [269]. La relation est plus fortement significative pour le placebo.

Cet effet placebo complique le développement des antidépresseurs car à défaut de démontrer une supériorité au placebo des agents potentiellement efficaces risquent d'être abandonnés [273, 274]. Une analyse de 5 antidépresseurs mis sur le marché aux Etats Unis durant les années 1990 a démontré que seulement 14% de 39 essais visant l'homologation ont pu distinguer l'agent actif du placebo [275]. De tous les antidépresseurs approuvés entre 1985 et 2000 moins que 50% des comparaisons pouvaient distinguer entre la médication à l'essai et le placebo [276].

La problématique de la réponse au placebo a stimulé deux pistes de recherche, une visant la neurobiologie de la réponse au placebo [277, 278] et l'autre ciblant l'élaboration de meilleurs devis d'étude et d'outils de mesure plus sensibles [274, 279, 280, 268]. Une approche prône la sélection de sujets qui répondraient de façon préférentielle à l'agent actif [281]. Des caractéristiques qui sont associées avec un plus grand succès des études sont le dosage flexible (plutôt que fixe), une plus grande intensité initiale de la pathologie dépressive, moins de bras dans l'étude, un plus faible pourcentage de sujet féminins [276]. Une stratégie consiste à éliminer des sujets qui ont répondu de façon substantielle au placebo avant l'attribution aléatoire [274, 281].

Des tentatives ont été faites pour caractériser l'effet placebo en examinant des changements qu'on voulait spécifiques [282, 283]. La réponse précoce, abrupte, ou transitoire semble être typique de la réponse placebo [283]. Les sujets manifestant des réponses ainsi caractérisées ont une tendance accrue aux rechutes durant la phase de traitement aiguë et durant la phase de maintien [285]. D'autres auteurs ont produit des données contradictoires

à l'effet que la réponse au placebo est soutenue [286] soulignant que cet effet n'est pas forcément fragile.

Une analyse prenant en compte l'intensité initiale de la dépression ainsi que la variation de ce niveau à 2 et à 4 semaines permet de prédire de façon significative la réponse au placebo et à la médication active [275].

Les aspects neurobiologiques ont décelé des différences entre l'effet de l'antidépresseur et le placebo. Lors d'une étude comprenant un traitement par antidépresseurs pendant 8 semaines l'EEG quantitatif a démontré une baisse d'activité à la semaine 2 dans le cortex préfrontal chez les sujets répondant à la médication qui ne se retrouvait pas chez les non-répondeurs ou les répondeurs au placebo [278]. Les répondeurs au placebo étaient les seuls à démontrer une augmentation de l'activité préfrontale durant la période de traitement [278].

Il est évident que l'effet placebo complique la recherche touchant le traitement de la dépression majeure. L'étude comparant la buspirone, fluoxétine et placebo est une démonstration de ces difficultés. L'étude comparant la buspirone, la fluoxétine et le placebo a incorporé la méthode d'élimination des répondeurs au placebo en excluant les sujets démontrant une baisse significative de l'intensité de leur symptomatologie. La sévérité de la dépression était modérée et ainsi la réponse au placebo devait être de ce fait amoindrie. Finalement la proportion d'hommes et de femmes est relativement équilibrée, ceci devant être un autre facteur tendant à minimiser la réponse au placebo. Malgré ces efforts notre étude n'est parvenue à distinguer l'étalon actif du placebo.

3 Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium

Jean-Pierre Dorée a, Joël Des Rosiers a, Viviane Lew b, Alain Gendron c, Robert Elie d, Emmanuel Stip e and S. Valérie Tourjman a, e

a Centre Hospitalier Pierre Légardeur, Montréal, Québec

b Centre Hospitalier Jean Talon, Montréal, Québec

c AstraZeneca Canada, Ontario

d Centre de Recherche Fernand Séguin, Montréal, Québec

e Centre Hospitalier L.H. Lafontaine, Montréal, Québec

Address for correspondence: S. V. Tourjman, MD,

Centre Hospitalier L.H. Lafontaine, 7401 Hochelaga, Montréal, Québec, Canada H1M

3M5. Tel: [information retirée / information withdrawn]; Fax: [information retirée / information withdrawn];

email: [information retirée / information withdrawn]

Key words: Quetiapine, Treatment-resistant depression, Lithium Augmentation, Atypical antipsychotic

0300-7995

doi:10.1185/030079906X162809

All rights reserved: reproduction in whole or part not permitted

Current Medical Research and Opinion®

Vol. 23, No. , 2007, 333–341 © 2007 LibraPharm Limited

Paper 3602 333

Editor's authorization

Current Medical Research and Opinion

Piers Allen, Managing Editor

Dorothy Pennachio, US Managing Editor

Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium.

Dorée JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, Tourjman SV

Volume 23 number 2 pages 333-41, 2007

L'étudiant **S.V.Tourjman** est autorisé à inclure l'article ci-dessus dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre **Évaluation pragmatique de la quétiapine dans la dépression résistante aux antidépresseurs et efficacité de la bupirone dans la dépression anxieuse.**

[information retirée / information withdrawn]

Piers Allen _____ 23 Nov 2008 _____

Signature

Éditeur

Date

The student **S.V.Tourjman** has permission to include the following article in her master's thesis which bears the title **Évaluation pragmatique de la quétiapine dans la dépression résistante aux antidépresseurs et efficacité de la bupirone dans la dépression anxieuse.**

Éditeur

Signature

Date

Contribution des auteurs

Jean-Pierre Dorée a joué un rôle essentiel à la conception de l'étude et a contribué à la rédaction de l'article

Joël DesRosiers a contribué au recrutement des sujets et à leur suivi dans le cadre du protocole de l'étude.

Viviane Lew a contribué au recrutement des sujets et a assuré le remplacement des chercheurs principaux lors des absences.

Alain Gendron a contribué au développement du protocole.

Robert Elie a été essentiel à l'analyse des données

Emmanuel Stip a contribué au recrutement des sujets

S. Valérie Tourjman a contribué à la conception de l'étude, au développement et à la rédaction du protocole, au recrutement des sujets, au suivi des sujets dans le protocole, à la collection et à l'entrée des données, à l'analyse des données et à la rédaction de l'article.

Abstract:

Objective: The prevalence of and morbidity associated with treatment-resistant depression has motivated the exploration of treatment alternatives. In this study, quetiapine was compared with lithium in the augmentation of treatment-resistant depression.

Research design and methods: Open-label, comparative study in 20 patients with major depression who had failed to respond after 4 weeks of treatment with an antidepressant at the maximal recommended dose. Patients were randomised to either lithium or quetiapine in addition to the maximally dosed antidepressant and any other concurrent medications. Lithium was initiated at 600 mg/day; quetiapine was titrated to 400 mg by day 7.

Results: Depression, measured by the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), significantly improved from baseline in both quetiapine ($F_{1, 90} = 25.11, p < 0.0001$) and lithium ($F_{1, 90} = 34.54, p < 0.0001$). The difference in improvement between the two groups began at day 14 and was seen at all timepoints thereafter ($p < 0.05$), with the quetiapine group showing greater improvement than the lithium group. In the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) analysis, the difference between the quetiapine and lithium group was significant from day 28 onwards ($p < 0.05$), with subjects improving more in the quetiapine group than the lithium group. The treatment by week interaction showed a significant difference overall between the two groups ($p < 0.0001$). The severity of psychomotor retardation showed a significant decrease in the Widlocher Psychomotor Retardation Scale scores in the quetiapine ($p < 0.0001$) and lithium ($p < 0.0001$) groups.

Conclusions: In this pilot study, quetiapine was an effective augmenting agent in treatment-resistant depression.

Introduction

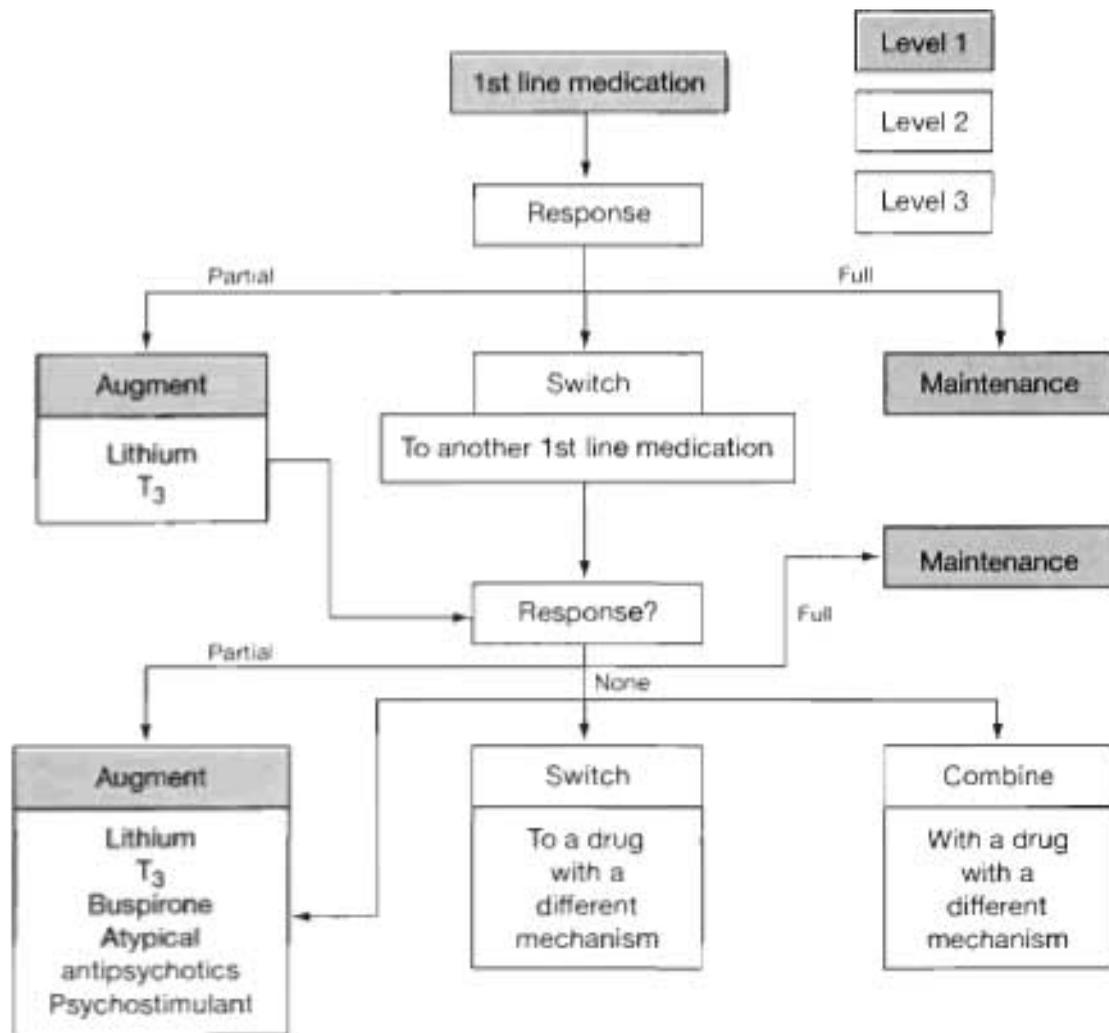
The treatment of depression has been marked by the limitations of available treatments. Response is limited to about 60% of patients with major depression treated with antidepressant monotherapy¹. Remission, now considered to be the appropriate goal of treatment², is attained by as few as 39%³. Residual symptoms have been shown to be associated not only with an increased rate of relapse⁴, but also with a heavy social and personal toll⁵⁻⁸. Clinicians have resorted to various strategies to optimise the efficacy of antidepressant treatment. To date, lithium and thyroid hormone augmentation are the strategies with the most evidential support and so have been retained in treatment guidelines⁹ as first-line augmentation interventions in the case of non-response to antidepressant therapy (Figure 1). The work by De Montigny et al.¹⁰ gave the first indication of the role of lithium in treatment-resistant depression. A review by Bauer et al.¹¹ concluded that lithium augmentation remains the gold standard in such cases. The addition of lithium to antidepressant treatment that has not resulted in response, leads to a response in approximately 50% of cases¹¹. Despite the evidence in favour of lithium in treatment-resistant depression, it is not the preferred intervention among clinicians¹².

Quetiapine is an atypical antipsychotic with a receptor profile suggesting a potential antidepressant effect. Quetiapine is a partial agonist at the 5-HT_{1A} receptor, an antagonist at the 5-HT_{2A} receptor, and possesses affinity for the 5-HT_{1D} receptor¹³⁻¹⁷. These interactions have been postulated to result in increased monoaminergic activity¹⁷. Xu et al.¹⁸ have demonstrated that quetiapine increases brain derived neurotrophic factor (BDNF). Increased BDNF has been implicated as one of the mechanisms of action of antidepressants¹⁹, with the (intracerebral/ intrathecal) injection of BDNF inducing an antidepressant effect in animal models^{20, 21}. Quetiapine can therefore be hypothesised to have potential antidepressant effects. In clinical studies of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, quetiapine has been shown to reduce scores on the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)²². Isolated case reports also suggest an antidepressant effect of quetiapine^{23, 24}. The effectiveness of olanzapine, risperidone and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder has also been reported

Since this study was first proposed, data have accumulated regarding the benefits of atypical antipsychotics in depression, showing that olanzapine, risperidone and ziprasidone have potential as augmentation strategies. In a double-blind study by Shelton et al.²⁵, the addition of olanzapine to fluoxétine produced a substantial improvement in response compared with either continuation of fluoxétine or switch to olanzapine. In a series of eight case reports, risperidone produced a rapid response in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-resistant patients²⁶. Finally, the addition of ziprasidone to 20 patients who had not responded to an adequate trial of SSRIs led to a 50% response rate in the intent-to-treat population²⁷.

Objective

In view of the data available at the time, as well as the clinical experience of one of the authors (JP Dorée), it seemed of interest to explore the effect of quetiapine in treatment-resistant depression. While it is important to demonstrate superiority over placebo, it is also essential and clinically pertinent to address the clinician's dilemma of choosing one treatment rather than another. Consequently, in this pilot study it was decided to compare the efficacy of quetiapine with lithium in the treatment of resistant depression using a paradigm that parallels clinical practice.



Level 1, metaanalysis or replicated randomized controlled trial (RCT) that includes a placebo condition; Level 2, at least one RCT with placebo or active comparison condition; Level 3, uncontrolled trial with 10 or more subjects

Figure 1. Algorithm for treatment-resistant depression⁹

Patients and methods

Patient selection

The study population consisted of patients aged 18– 65 years with DSM-IV-R major depressive disorder. The first patient in this study (study number 5077-9003) was enrolled on 20 June 2002 and the last on 9 December 2003. The following exclusion criteria were applied: patients with bipolar disorder or other primary axis I disorders, patients with substance dependence as defined by DSM-IV within the last 6 months, and patients with unstable medical conditions. A urine drug screen was conducted at baseline to confirm drug-free status.

Study procedures

Twenty patients were selected according to the following criteria: men or women aged 18– 65 years, with a diagnosis of unipolar major depression without psychotic features according to DSM-IV, HAM-D \geq 20, Clinical Global Impression (CGI) score \geq 4, despite antidepressant treatment at maximal dose for at least 4 weeks. Written informed consent was obtained prior to inclusion in the institutional review board approved protocol. A structured diagnostic interview using the Minnesota International Neuropsychiatric Interview (MINI) ²⁸ was conducted. Patients were randomised to either one of two groups. The first group received lithium 600 mg for the first 2 weeks. Lithium was subsequently adjusted as clinically indicated to attain a level of 0.8–1.2 mmol/L. Analysis of lithium levels was conducted each week. The second group received quetiapine, which was titrated daily by 25–75 mg increments up to 400 mg by day 7. Concomitant medication remained unchanged. Quetiapine was subsequently adjusted as clinically indicated to a maximum dose of 800 mg/day. Prior antidepressant medication was maintained at the same dose throughout the 8-week study (Table 1).

Table 1. Concomitant medications remained unchanged throughout the study with the exception of PRN medication

Patient	Antidepressant 1	Antidepressant 2	Benzodiazepine/hypnotic
1	Venlafaxine 300 mg	Mirtazapine 30 mg	
2	Citalopram 40 mg	Trazodone 25 mg	Lorazepam 0.5 mg
3	Mirtazapine 45 mg		Zopiclone 7.5 mg
4	Mirtazapine 45 mg	Paroxetine 20 mg	Topiramate 100 mg
5	Venlafaxine 300 mg	Mirtazapine 30 mg	
6	Paroxetine 50 mg		Clonazepam 1 mg
7	Mirtazapine 45 mg	Trazodone 50 mg	Lorazepam 1.5 mg
8	Mirtazapine 45 mg		
9	Citalopram 60 mg	Trazodone 75 mg	
10	Paroxetine 50 mg		
11	Paroxetine 50 mg	Buspirone 15 mg	
12	Citalopram 40 mg		
13	Mirtazapine 45 mg		
14	Sertraline 200 mg		Temazepam 30 mg
15	Nefazodone 300 mg		
16	Bupropion 600 mg	Trazodone 200 mg	Testosterone gel 10 mg
17	Mirtazapine 45 mg	Venlafaxine 300 mg	Lorazepam 1 mg
18	Sertraline 200 mg		
19	Venlafaxine 300 mg	Bupropion 400 mg	Zopiclone 10 mg
20	Venlafaxine 187.5 mg	Bupropion 400 mg	

Table 2. Patient demographics

	Quetiapine	Lithium
Age (years)	52.3 ± 8.1	49.3 ± 9.4
Gender: M/F	5/5	3/7
Family depression*	9	9
Weight: base/final, Δ (kg)	75/75, Δ0.6 ± 2.6	75/76, Δ1.17 ± 2.4
Pulse: base/final	76/77	70/67
Qrs: base/final	92/94	83/82
Pr: base/final	150/157	165/166
Qt: base/final	378/382	395/407

*Unknown for one patient in each group

There were no significant group differences

Patients were evaluated by non-blind raters on days 0, 7, 14, 28, 42 and 56 with the CGI-Severity of illness (CGI-S), CGI-Improvement (CGI-I), the 17-item HAM-D (HAM-D-17), Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Widlocher Psychomotor Retardation Scale (WPRS)^{29, 30}, Simpson–Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale (BARS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and the Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) side effect rating scale^{31,32}. Laboratory investigations and ECG were performed at day 0 and at day 56. Weight and vital signs were monitored weekly.

Statistical tests

Both variables, HAM-D and MADRS, were analysed by a repeated-measures ANOVA with an appropriate covariance structure. After the treatment by week interaction was declared significant, treatment differences at baseline and at each weekly timepoint were performed. Fisher exact statistic was used to detect treatment differences between treatment responders and non-responders, and between patients in remission and with no-remission. Clinical response was defined as a 50% improvement of the HAMD-17 or the MADRS. Remission on the HAMD-17 was defined as a score of equal to or less than 7. Remission on the MADRS was defined as a score equal to or less than 8. Data were analysed using last observation carried forward (LOCF). Furthermore, additional analysis of the kinetics of change using all timepoints was carried out. The critical level of significance was set at 5%.

Results

Patients

There were no significant group differences in terms of sex ratio, age, weight and family history of depression (Table 2). Three patients in the lithium group were discontinued prematurely; two at week 1 (one because of drug intolerance and one due to withdrawal of consent) and one at week 6 after developing a mixed state. No patients in the quetiapine group withdrew from the study. The average lithium level at day 56 was 0.78 mmol/L for the patients who completed the study and 0.66 mmol/L in the LOCF analysis. The average final quetiapine dose was 430 mg (range 300–700 mg). Although the study was conducted in two centres, results from each milieu were superposable.

Efficacy assessments

Patients' ratings on the HAM-D did not differ between the quetiapine and lithium groups at baseline ($F_{1,16} = 0.127$) [Figure 2(A)]. Depression, as measured by HAM-D, significantly improved from baseline in both quetiapine ($F_{1,90} = 25.11$, $p < 0.0001$) and lithium ($F_{1,90} = 34.54$, $p < 0.0001$) groups. The difference in improvement between the two groups was significantly different beginning at day 14 and at all timepoints thereafter ($p < 0.05$), with subjects in the quetiapine group showing greater improvement than those in the lithium group (Table 3). The treatment by week interaction showed a significant difference overall between the two groups ($p < 0.0001$). Whereas in the lithium group the improvement remained stable over time, ($F_{\text{linear}} = 0.36$, not significant [NS]), in the quetiapine group improvement continued to increase over time ($F_{\text{linear}} = 74.84$, $p < 0.0001$). This difference in patient progression after day 7 led to a significant drug by linear trend interaction ($F_{1,108} = 13.19$, $p < 0.001$), indicating a difference in kinetics between the two treatment groups.

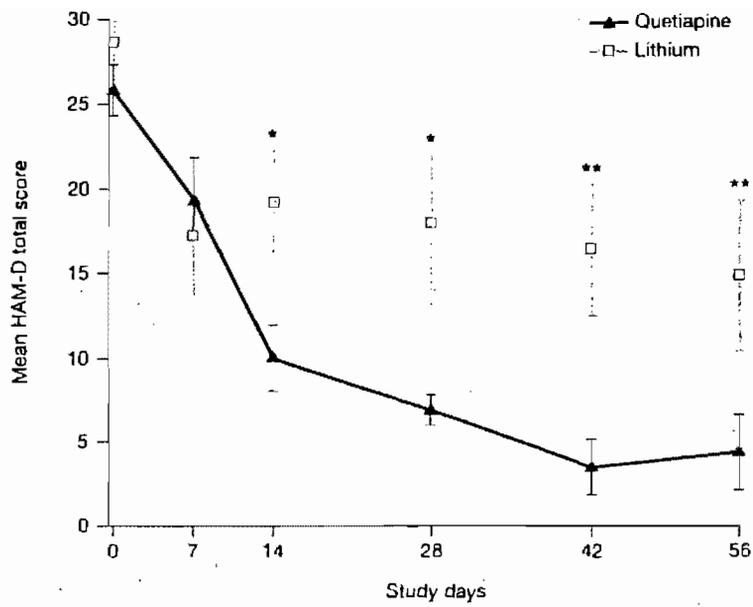
Similar results were observed with the MADRS evaluation (Figure 2(B)). Patients in both the quetiapine ($F_{1,90} = 68.69$, $p < 0.0001$) and lithium ($F_{1,90} = 35.11$, $p < 0.0001$) groups improved significantly from baseline.

In the analysis of MADRS the difference between the quetiapine and lithium group was significant from week 4 onwards ($p < 0.05$), with subjects improving more in the quetiapine group than the lithium group (Table 3). The treatment by week interaction showed a significant difference overall between the two groups ($p < 0.0001$). Again, the improvement with lithium treatment remained stable ($F_{1,90} = 0.36$, NS), while increasing from day 7 with quetiapine treatment ($F_{1,90} = 24.25$, $p < 0.0001$). This difference in patient improvement was conveyed in a drug by linear trend interaction ($F_{1,108} = 14.64$, $p < 0.0005$).

Table 3. Mean HAM-D and MADRS scores throughout the study from baseline to day 56, in patients with treatment-resistant depression receiving lithium or quetiapine augmentation therapy

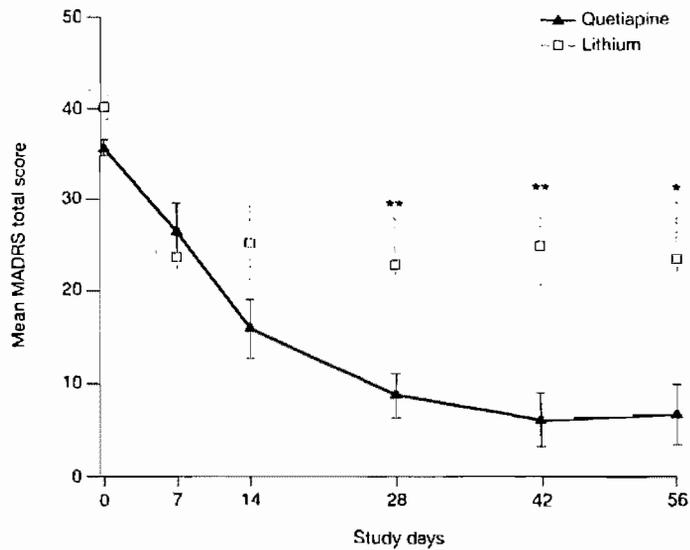
		HAM-D					
Day		0	7	14	21	42	56
Quetiapine		25.8	19.0	10.0	6.9	3.5	4.4
Lithium		28.4	17.0	18.0	16.0	16.5	15.1

		MADRS					
Day		0	7	14	21	42	56
Quetiapine		35.7	26.5	15.9	8.7	6.1	6.7
Lithium		40.2	23.7	25.2	22.8	24.9	22.1



Legend
 * = p < 0.05
 ** = p < 0.005

A



Legend
 * = p < 0.05
 ** = p < 0.01

B

Figure 2 Mean total scores for (A) HAM-D and (B) MADRS over time (LOCF, ITT population), from baseline to day 56, in patients with treatment-resistant depression receiving lithium or quetiapine augmentation therapy

Evaluation with the HAM-D showed that response rates with quetiapine and lithium were 80% and 50%, respectively, and remission rates were 80% and 40%, respectively, after 56 days. Similar results were obtained using the MADRS for response (80% quetiapine vs. 50% lithium), as well as for patients achieving remission (80% quetiapine vs. 30% lithium). However, these differences were not statistically significant.

The severity of psychomotor retardation, measured using the WPRS, showed a significant decrease in both quetiapine ($F_{1,90} = 22.75, p < 0.0001$) and lithium ($F_{1,90} = 19.20, p < 0.0001$) groups from baseline (Figure 3). Again, the kinetics of improvement differed: the improvement with quetiapine progressed continuously ($F_{1,90} = 23.70, p < 0.0001$) while showing a plateau with lithium ($F_{1,90} = 1.55, NS$).

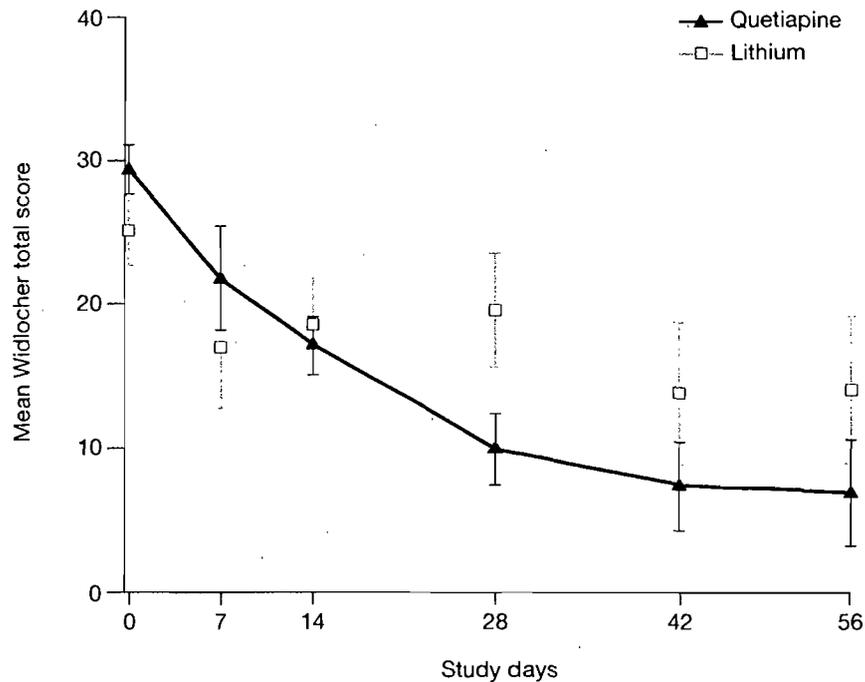


Figure 3. Mean total scores for Widlocher psychomotor retardation scale over time (LOCF, ITT population), from baseline to day 56, in patients with treatment-resistant depression receiving lithium or quetiapine augmentation therapy

Similar observations were found in the BPRS depression cluster with a significant improvement from baseline in both quetiapine ($F_{1,90} = 35.48$, $p < 0.0001$) and lithium ($F_{1,90} = 17.4$, $p < 0.0001$). A progressive improvement from day 7 ($F_{1,90} = 35.48$, $p < 0.0001$) with quetiapine and to a lesser extent in the lithium group ($F_{1,90} = 4.80$, $p < 0.03$). In contrast, although the patients improved from baseline with both quetiapine ($F_{1,90} = 3.91$, $p < 0.05$) and lithium ($F_{1,90} = 17.43$, $p < 0.0001$) for their BPRS-schizophrenia related cluster (emotional withdrawal, conceptual disorganisation, mannerism and posturism, grandiosity, hostility, suspiciousness, hallucinatory behaviour, uncooperativeness, unusual thought content, blunted affect, excitement, disorientation), their scores remained stable from day 7 on ($F_{1,90} = 0.68$ and $F_{1,90} = 0.001$, NS for quetiapine and lithium, respectively).

Analysis of the CGI-S results shows similar results with improvement in both lithium ($F_{1,90} = 9.0119$, $p < 0.0036$) and quetiapine ($F_{1,90} = 33.38$, $p < 0.0001$) groups over time. The CGI-I also shows improvement in both groups over time ($F_{1,90} = 114.61$, $p < 0.0001$; $F_{1,90} = 57.04$, $p < 0.0001$ for lithium and quetiapine, respectively). In both cases the improvement with quetiapine was greater than with lithium (CGI-S: $F_{1,108} = 12.77$, $p < 0.0007$; CGI-I: $F_{1,108} = 4.96$, $p < 0.03$).

Tolerability assessments

No serious adverse events occurred in either group as determined by the adverse event log, although two patients were withdrawn from the lithium group due to adverse events (three in total were withdrawn: one at day 42 due to a mixed state, one at day 7 due to tremor and nausea and one due to withdrawn consent). In contrast to quetiapine, treatment with lithium showed an increase in SAS score at day 56 (Figure 4) although this difference was not significant. There were no significant changes in laboratory or ECG parameters (Table 2). The most common side effect revealed by the adverse event log with quetiapine was somnolence (reported at some point during the study by five patients). Somnolence was generally mild to moderate and tended to decrease over time. As mentioned, no patient discontinued quetiapine for this reason, although the dose of quetiapine was reduced to 300

mg in one patient as a result. The side effect most commonly reported with lithium was tremor (reported at some point during the study by six patients). Tremor was in most cases mild but in one case was severe enough to lead to cessation of lithium and withdrawal from the study.

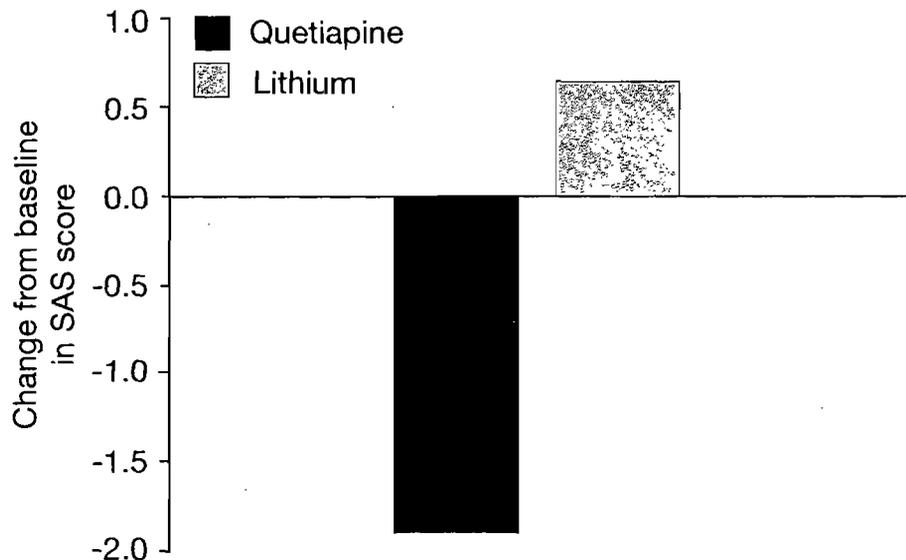


Figure 4. Mean change from baseline in SAS score at end of treatment (day 56) in patients with treatment-resistant depression receiving lithium or quetiapine augmentation therapy (no significant difference between treatment groups)

No significant differences were seen in the BARS (no change between day 0 and 56 in either group) and AIMS (-0.3 decrease in the lithium group and -0.4 decrease in the quetiapine group) scales, suggesting that neither treatment led to clinically significant akathisia or abnormal movements in the context of this study.

Side effects reported on the UKU are summarised in Table 4. Psychic adverse events decreased from baseline levels in both groups, although the reduction in the quetiapine group was almost twice that of the lithium group ($p = 0.053$). The neurological, sexual and autonomic adverse events were equally reduced from baseline by both agents. Tremor was increased in the lithium group.

Table 4. Mean intensity score (\pm SEM) at baseline and mean intensity score (\pm SEM) change from baseline of side effects reported by patients using the UKU side effects questionnaire by patients with treatment-resistant depression receiving lithium or quetiapine augmentation therapy

Adverse effects reported at least once			
during the study by the adverse event report		Quetiapine	Lithium
Psychic	Mean intensity score at baseline	1.63 \pm 0.24	1.73 \pm 0.25
	Mean intensity score change from baseline	-1.36 \pm 0.23	-0.78 \pm 0.13
Neurological	Mean intensity score at baseline	0.14 \pm 0.04	0.26 \pm 0.06
	Mean intensity score change from baseline	-0.10 \pm 0.07	-0.13 \pm 0.08
Autonomic	Mean intensity score at baseline	0.12 \pm 0.05	0.48 \pm 0.08
	Mean intensity score change from baseline	-0.10 \pm 0.04	-0.23 \pm 0.12
Other			
Sexual dysfunction	Mean intensity score at baseline	1.10 \pm 0.26	1.67 \pm 0.34
	Mean intensity score change from baseline	-0.18 \pm 0.06	-0.27 \pm 0.10

Discussion

The definition of resistance (treatment at maximal doses of an antidepressant for at least 4 weeks) in this study was chosen to correspond to a clinically relevant practice rather than an arbitrary definition of two failed trials at ‘adequate’ doses; a definition that begs the questions: what is an adequate dose, and, what is an adequate duration of treatment? As stated by Fava in a relatively recent review “Treatment-resistant depression (TRD) typically refers to inadequate response to at least one antidepressant trial of adequate doses and duration”³³. Furthermore, dose optimisation is the first strategy used by clinicians before resorting to other interventions such as augmentation³⁴. Since this study aimed to examine a clinically relevant fork in a clinician’s decisional algorithm, the exhaustion of the option of dose optimisation was included as an added level of resistance (over and above resistance to at least one antidepressant at adequate dose and duration) before randomisation into one of two augmenting strategies. A 4-week period at maximal dose was considered a sufficient trial of that dose, since analysis of the chronological course of response shows that those patients who do not improve by 4 weeks have no greater chance of improvement than those receiving placebo³⁵. Of course, at the point of entry into the trial, all patients had been on antidepressant treatment at maximal or lower doses for some time, in some cases for several years.

Patients included in the study were required to have unipolar nonpsychotic major depression resistant to treatment as defined by the persistence of symptoms (HAM-D \geq 20) despite exposure to an antidepressant used at a maximal dose for a minimum of 4 weeks.

While both groups showed improvement on HAM-D, MADRS and WPRS, the difference was greater in the quetiapine group. Interestingly, the kinetics of the improvement differed between the two treatments. While the response to lithium tended to plateau after day 7, response continued to improve with quetiapine treatment up to day 56. This was true on the HAM-D, MADRS and the WPRS. The WPRS was included in this study in order to ascertain more closely the impact of quetiapine, which we anticipated to have a sedative

effect, on patients' cognitive and psychomotor functioning. The WPRS, which was developed to measure the core symptoms of depression, suggests that the antidepressant effect of quetiapine outweighs any potential effect related to sedation. Differing kinetics of response on all three scales suggest that quetiapine and lithium produce their therapeutic effect through different mechanisms of action. While multiple sites of action have been described for lithium³⁶ it has not been determined which of these is responsible for its efficacy as an augmenting agent. It is thus premature to speculate which differences in the mechanism of action explain the differing kinetics seen in this study. The rapid onset of action of quetiapine may preclude mechanisms which involve adaptive processes at the cellular or molecular levels. The magnitude of the response rate in the lithium group corresponds to that reported in the literature¹¹. The response rate seen with quetiapine (80%) is greater than that reported by Papakostas²⁷ with ziprasidone augmentation (50%) or by Shelton²⁵ for olanzapine augmentation (60%). Further studies are necessary to confirm this difference in particular, as the conditions of the various studies of treatment-resistant depression vary considerably.

The similarity of improvement of depression observed in MADRS, HAMD-17 and BPRS-depression cluster scores indicates that the beneficial effect of quetiapine did not depend on a reduction of insomnia but was mediated through items pertaining to the core symptoms of depression as shown in the itemised depiction of the HAM-D and MADRS results and as seen in patients with bipolar depression³⁷.

Since psychosis was an exclusion criterion it is not surprising that minimal change on the BPRS was found. This scale was included to control for the absence of psychosis in these major depression patients; however, its depression subscale confirms the results seen in the MADRS and HAM-D.

This pragmatic preliminary study aimed to assess the efficacy of the additive effect of quetiapine compared with that of lithium, as the active gold standard, rather than to determine pharmacological efficacy of these two drugs in comparison with a placebo. Although the power of this study is limited by our small sample size, the highly significant results suggest a large difference in the treatment effects of the two agents. Another

limitation of this study is the lack of blinding; however, the observed response rate in the lithium group was 50%, which corresponds to that described in the literature for its effect in treatment-resistant depression¹¹; this concordance with the expected response rate occurred despite the fact that the study was carried out independently in two centres. Although it is possible that the lack of blinding generated results that were biased in favour of quetiapine, this outcome was not anticipated by the authors. At most, an equivalent efficacy of the two agents was expected. The efficacy of quetiapine in treating bipolar depression³⁷ suggests that its efficacy in augmentation, as observed in this study, is not fortuitous. Generalisation to the larger group of non-resistant depression may not, however, be justified. The criterion of resistance to antidepressant treatment constitutes a filter that produces a group of patients in which specific clinical types may be more frequent. Certain characteristics of depressed patients, such as anxiety, bipolarity and psychosis have been associated with resistance. It is possible that such dimensions present in a subtle form that eludes initial diagnosis – as has been previously documented for bipolarity – or other as yet unidentified factors, which may characterise resistant depression thus forming a group that preferentially responds to certain agents. Therefore, not all agents effective in the treatment of resistant depression can immediately be classified as antidepressants. It is possible to envisage a classification of agents for unipolar depression as follows: class I – agents effective in acute depression; II – agents that are effective in combination with a class I agent, though not effective in monotherapy of acute depression; and class III – agents effective in the maintenance phase of the treatment of depression.

If this classification were adopted, a particular agent, such as lithium, would conceivably be a member of class II and III without being a member of class I³⁶. An ideal unipolar mood stabiliser would belong to all three classes. Where quetiapine fits into such a conceptual scheme remains to be determined by future research.

Quetiapine titration to 400 mg within 1 week was well tolerated by the patient population. Though the average dose of quetiapine was 430 mg it is not possible to know from this study whether a lower dose would have produced a similar rate of response and remission. In some patients, however, a higher dose (three patients requiring doses of 450, 550 and 700 mg, respectively) was necessary to achieve optimal results. Since some patients

responded to lithium at the initial dose of 600 mg, their lithium level was not titrated upward thus lowering the final average lithium level to 0.78 mmol/L. No serious adverse events were reported and side effects, as measured by the UKU, actually showed improvement. That psychic side effects improved to a greater extent in the quetiapine group supports the findings on the other rating scales used in this study.

Conclusion

In the selection of patients with treatment-resistant depression it is important to consider the population under study and their characteristics. The response rate seen in treatment-resistant depression may not be generalisable to all depressions. In this pilot study quetiapine was an effective augmenting agent in treatment-resistant depression; its efficacy in our sample of patients was greater than that of lithium. Further placebo-controlled studies using a larger sample of patients are imperative to support these preliminary observations, to explain the mechanism of action of this agent in treatment-resistant depression and to compare further, this molecule with other augmenting agents.

Acknowledgements

Declaration of interest: Support was received from AstraZeneca Pharmaceuticals. Dr Dorée has received honoraria from: AstraZeneca, Janssen, Novartis; Dr Lew has received honoraria from: AstraZeneca, Biovail, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Wyeth; Dr Elie has received honoraria or research support from: Rhone- Poulenc and Roussel (Sanofi-Aventis), Wyeth, Eli Lilly, Pfizer, Schering; Dr Stip has received honoraria or research support from: AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen; Dr Des Rosiers has received honoraria or research support from: AstraZeneca, Biovail, Galileo, GlaxoSmithKline, Wyeth; Dr Tourjman has received honoraria or research support from: AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer, Organon, GlaxoSmithKline, Wyeth, Lundbeck; Dr Gendron is a salaried employee of AstraZeneca.

We thank Dr Claude Vanier, MD, (Centre Hospitalier L.H. Lafontaine, Montréal, Québec) for his support with this study. We also thank Helen Williams, from Complete Medical Communications who provided editing assistance funded by AstraZeneca.

Preliminary data on partial data set presented at IFMAD 2003, Monte Carlo and Encephale 2004, Paris. Preliminary data on full data set presented at APA 2004, New York.

References

1. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 25:2289-304
2. Lam RW, Kennedy SH. Evidence-based strategies for achieving and sustaining full remission in depression: focus on metaanalyses. *Can J Psychiatry* 2004; 49(3 Suppl 1):17-26s
3. Kennedy SH, Eisfeld BS, Meyer JH, Bagby RM. Antidepressants in clinical practice: limitation of assessment methods and drug response. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16:105-14
4. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004; 49 (3 Suppl 1):10-16s
5. Greenberg P, Corey-Lisle PK, Birnbaum H, et al. Economic implications of treatment-resistant depression among employees. *Pharmacoeconomics* 2004; 22:363-73
6. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ, et al. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:341-7
7. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, et al. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:963-71
8. Petersen T, Gordon JA, Kant A, et al. Treatment resistant depression and axis I comorbidity. *Psychol Med* 2001; 31: 1223-9
9. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Depression Work Group; Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. *Can J Psychiatry* 2001; 46(Suppl 1):5-90s
10. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium

- induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981;138:252-6
11. Bauer M, Forsthoﬀ A, Baethge C, et al. Augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253:132-9
 12. Mischoulon D, Fava M, Rosenbaum JF. Strategies for augmentation of SSRI treatment: a survey of academic psychopharmacology practice. *Harv Rev Psychiatry* 1999; 6:322-6
 13. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27:1159-72
 14. Jones HM, Travis MJ, Mulligan R, et al. In vivo 5-HT_{2a} receptor blockade by quetiapine: an R91150 single photon emission tomography study. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 157:60-6
 15. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, et al. Potent antagonism of 5-HT₃ and 5-HT₆ receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001; 430:341-9
 16. Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY. Atypical antipsychotic drugs, quetiapine, iloperidone, and melperone, preferentially increase dopamine and acetylcholine release in rat medial prefrontal cortex: role of 5-HT_{1a} receptor agonism. *Brain Res* 2002; 956:349-57
 17. Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr* 2004;9(10 Suppl 11):6-14
 18. Xu Haiyun, Qing Hong, Lu Wenfu, et al. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2002;321:65-8
 19. Duman RS. Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders. *Neuromolecular Med* 2004; 5:11-25
 20. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;45:104-14
 21. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, et al. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54:703-9

22. Khouzam HR. Treatment of depressive mood in schizophrenia with the atypical antipsychotic quetiapine. *Depress Anxiety* 2000; 11:80-2
23. Padla D. Quetiapine resolves psychotic depression in an adolescent boy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11:207-8
24. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:975-81
25. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:131-4
26. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:256-9
27. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:217-21
28. Sheehan DR, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structural diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):22-33;34-57
29. Widlocher DJ. Psychomotor retardation: clinical, theoretical, and psychometric aspects. *Psychiatr Clin North Am* 1983; 6:27-40
30. Dantchev N, Widlocher DJ. The measurement of retardation in depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 14):19-25
31. Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations. The UKU side effects rating scale; scale for the registration of unwanted effects of psychotropics: manual, English version, October 1986
32. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(Suppl 334):1-100
33. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53:649-59
34. Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult to treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv* 2005; 56:1005-11

35. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:785-92
36. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 6):37-47
37. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 200;162:135-60.

4 Discussion

La dépression est une pathologie invalidante, associée à un haut taux de récurrence et souvent résistante aux traitements pharmacologiques. Son évolution qui est fréquemment chronique représente un impact négatif important pour les sujets atteints de ce trouble et pour la société en général. Il nous paraît donc essentiel de connaître les facteurs de risque pour la résistance thérapeutique et de développer de nouvelles avenues pharmacologiques. Nous avons tout d'abord ciblé l'anxiété comme facteur potentiel de risque dans la résistance au traitement. Le buspirone a démontré des propriétés anxiolytiques et est généralement accepté dans le traitement du trouble anxieux. Notre première étude visait à établir si cette molécule avait une activité antidépressive. Nous l'avons donc comparé à la fluoxétine et au placebo chez des sujets souffrant de dépression majeure. Une activité pharmacologique antidépressive de la buspirone aurait permis, par covariance avec la réduction de l'anxiété, d'estimer l'impact du trouble anxieux sur la sévérité de la dépression et la réponse pharmacologique antidépressive. Malheureusement, notre étude comparative avec la fluoxétine et le placebo n'a pas permis de démontrer une activité pharmacologique.

Notre deuxième étude, pragmatique, a évalué dans la dépression résistante, l'addition de quétiapine ou de lithium au traitement antidépresseur préalable. La potentialisation des antidépresseurs par le lithium dans la dépression résistante était déjà démontrée et nous l'avons considérée comme l'étalon de référence. L'addition de quétiapine a entraîné une amélioration cliniquement significative et aussi importante que celle de l'addition du lithium. La cinétique temporelle de l'évolution symptomatique des deux groupes de sujets suggère que le lithium et la quétiapine pourraient avoir un mécanisme d'action différent. Même s'il s'agit d'une étude pilote à devis ouvert, les résultats peuvent revêtir une grande

importance. Cette étude comparant l'ajout de lithium ou quétiapine à un traitement antidépresseur inefficace demeure la seule à avoir comparé l'effet d'un antipsychotique atypique au lithium, le médicament de référence pour obtenir une augmentation, voire une potentialisation des effets antidépresseurs. La quétiapine est une molécule antipsychotique d'une famille chimique différente de celle du lithium. Nos observations suggèrent que son efficacité serait supérieure à celle du lithium, l'étalon de référence pour la potentialisation de l'effet antidépresseur chez les sujets résistants à la monothérapie. Il nous paraît également souhaitable que des études ultérieures à double insu soient réalisées pour le bénéfice thérapeutique potentiel de cet antipsychotique dans la dépression résistante.

La dépression résistante représente en psychiatrie un défi clinique important sur le plan sémiologique et nosologique. Des marqueurs cliniques et biologiques précoces pouvant prédire l'efficacité des antidépresseurs permettraient d'éviter les échecs thérapeutiques et de choisir de façon avisée entre les alternatives thérapeutiques. L'objet de ce mémoire visait une contribution à une meilleure gestion clinique de la dépression résistante. La relation de l'anxiété à la dépression n'a pu être examinée puisque l'évolution de groupe placebo a été similaire à celle du groupe fluoxétine, le comparateur actif. A l'encontre, notre deuxième étude, malgré ses limitations méthodologiques, a ouvert des perspectives thérapeutiques qui font actuellement l'objet d'études ultérieures de validation.

5 Bibliographie

1. Akiskal HS. Mood disorders: introduction and overview. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ed. B.J.S.a.V.A. Sadock. 2000, New York (Lippincott, Williams & Wilkins). 1284-1298..
2. Schatzberg AF, Nemeroff CB. Chapitre 45: Biology of Mood Disorders. *Textbook of psychopharmacology*. Dans *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, 3^e éd., ed. I. The American Psychiatric Publishing. 2004, Washington DC.
3. Nestler EJ, Gould E, Manji H, Duman RS, Greshenfeld HK, Hen R, Koester S, Lederhendler I, Meany M, Robbins T, Winsky L, Zalcman S. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002 ; 52(6): 503-28.
4. Nestler EJ. Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44(7): 526-33.
5. Kline NS. Clinical experience with iproniazid (marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958 ; 19(2, Suppl. 1): 72-9.
6. Richelson E. Biological basis of depression and therapeutic relevance. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 4-10.
7. Weissman MM, Boyd JH. Epidemiology of affective disorders *Psychiatry*, ed. C.J. Michels R, Brodie HKH. Vol. Vol I. 1992, Philadelphia, PA, JB Lippincott. pp 1-14.
8. Regier DA, Myers JK, Kramer M, Robins LN, Blazer DG, Hough RL, Eaton WW, Locke BZ. The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry* 1984;

41(10): 934-41.

9. Regier, DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Kramer M, Robins LN, George LK, Kamo M, Locke BZ. One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(11): 977-86.
10. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(1): 8-19.
11. Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(2): 115-23.
12. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 ; 349 :1436-1442
13. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-105.
14. Lerner D, Adler DA, Chang H, Lapitsky L, Hood MY, Perissinotto C, Reed J, McLaughlin TJ, Berndt ER, Rogers WH. Unemployment, job retention, and productivity loss among employees with depression. *Psych Serv* 2004 ;55(12) :1371-78.
15. Minkovitz CS, Strobino D, Scharfstein D, Hou W, Miller T, Mistry KB, Swartz K.

- Maternal depressive symptoms and children's receipt of health care in the first 3 years of life. *Pediatrics* 2005; 115(2):306-14.
16. Rytsala HJ, Melartin TK, Leskela US, Sokero TP, Lestela-Mielonen PS, Isometsa ET. Functional and work disability in major depressive disorder. *J Nerv Ment Dis* 2005; 193(3):189-95.
 17. Armenian HK, Pratt LA, Gallo J, Eaton WW. Psychopathology as a predictor of disability: a population-based follow-up study in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 1998; 148(3): 269-75.
 18. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder. *Sweden Arch Gen Psychiatry* 2001 ; 58(9): 844-50.
 19. Grob GN. Origins of DSM-I: a study in appearance and reality. *Am J Psychiatry* 1991;148(4):421-31.
 20. Spitzer RL, Williams JBW, Skodol AE. DSM-III: the major achievements and an overview. *Am J Psychiatry* 1980;137:151–164.
 21. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition 1994 Washington, DC, American psychiatric association.
 22. Ballas C, Staab JP, Evans DL. Strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacol Bull* 2002 ; 36(4 Suppl 3): 39-62.
 23. Quitkin MF. Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence and treatment. *J clin Psychiatry* 2002; 4(3):94-99.
 24. Sotsky SM, Simmens SJ. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression. *J Affect Disord* 1999; 54(3):237-47.

25. Quitkin FM, Harrison W, Liebowitz M, McGrath P, Rabkin JG, Stewart J, Markowitz J. Defining the boundaries of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(7 Pt 2):19-21.
26. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Zhang H, Merikangas K. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(7 Pt 2):19-21.
27. Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical Depression: A Reappraisal *Am J Psychiatry* 2002; 159:1470-1479.
28. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
29. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand* 1998; 393:6-11.
30. Lydiard RB, Brawman-Mintzer O. Anxious depression. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(suppl 18):10-17.
31. Goodwin R, Olfson M, Feder A, Fuentes M, Pilowsky DJ, Weissman MM. Panic and suicidal ideation in primary care. *Depress Anxiety*. 2001; 14(4): 244-6.
32. Altamura AC, Montresor C, Salvadori D, Mundo E. Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;

7(4):481-7.

33. Belzer K, Schneier FR. Comorbidity of anxiety and depressive disorders: issues in conceptualization, assessment, and treatment. *J Psychiatr Pract* 2004; 10(5):296-306.
34. Leonard BE. Chapitre 2: Basic Aspects of Neurotransmitter Function, in *Fundamentals of psychopharmacology*, Third Edition. 2003, John Wiley & Sons. 520p.
35. Frazer A., Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Molecular Psychiatry* 2002; 7:S23-S28.
36. Nestler, EJ, Gould E, Manji H, Buuncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, Hen R, Koeter S, Ledehendler I, Meany M, Robbins T, Winsky L, Zalcman S. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52(6): 503-28.
37. Rubinow DR, Post RM. Impaired recognition of affect in facial expression in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1992; 31(9): 947-53.
38. Morgane PJ, Galler JR, Mokler DJ. A review of systems and networks of the limbic forebrain/limbic midbrain. *Prog Neurobiol* 2005; 75(2): 143-60.
39. Gold PW, Drevets WC, Charney DS. New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biol Psychiatry* 2002. 52(5): 381-5.
40. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, Bronen RA, Krystal JH, Duncan J, Rich D, Price LH, Malison R, Dey H, Soufer R, Charney DS. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(4):

364-74.

41. Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, Ellis SP, Xanthopoulos E, Keilp JG, Campbell C, Oquendo M, Van Heertum RL, Mann JJ. Response of cortical metabolic deficits to serotonergic challenge in familial mood disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 76-82.
42. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386(6627): p. 824-7.
43. Sullivan RM, Gratton A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci* 1999; 19(7): 2834-40.
44. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003. 160(8): 1516-8.
45. Demaree HA, Everhart DE, Youngstrom EA, Harrison DW. Brain lateralization of emotional processing: historical roots and a future incorporating "dominance". *Behav Cogn Neurosci Rev* 2005. 4(1): 3-20.
46. Sullivan RM, Gratton A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology* 2002. 27(1-2): 99-114.
47. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 2003; 74(1): 5-13.
48. Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis

- of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(5): p. 952-9.
49. Cahill L. Sex- and hemisphere-related influences on the neurobiology of emotionally influenced memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27(8): 1235-41.
 50. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40(2): 288-95.
 51. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Control of brain serotonin levels by the diet. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 11(0): 133-42.
 52. Robinson D, Lovenberg W, Sjoerdsma A. Subcellular distribution and properties of rat brain stem tryptophan hydroxylase. *Arch Biochem Biophys* 1968; 123(2): 419-21.
 53. Joh TH, Shikimi T, Pickel VM, Reis DJ. Brain tryptophan hydroxylase: purification of, production of antibodies to, and cellular and ultrastructural localization in serotonergic neurons of rat midbrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72(9): 3575-9.
 54. Meek JL, Neff NH. Tryptophan 5-hydroxylase: approximation of half-life and rate of axonal transport. *J Neurochem* 1972; 19(6): 1519-25.
 55. Daniel PM, Moorhouse SR, Pratt OE. Amino acid precursors of monoamine neurotransmitters and some factors influencing their supply to the brain. *Psychol Med* 1976; 6(2): 277-86.
 56. Wurtman RJ, Fernstrom JD. Control of brain monoamine synthesis by diet and

- plasma amino acids. *Am J Clin Nutr* 1975; 28(6): 638-47.
57. Shiman R, Akino M, Kaufman S. Solubilization and partial purification of tyrosine hydroxylase from bovine adrenal medulla. *J Biol Chem* 1971; 246(5): 1330-40.
 58. Szabo ST, Gould TD, Manji HK. Chapitre 1: Neurotransmitters, Receptors, Signal Transduction, and Second Messengers in Psychiatric Disorders. Dans *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, 3e éd. 2004, Washington DC: The American Psychiatric Publishing, Inc. 1248p.
 59. Stoof JC, Kebabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci* 1984; 35(23): 2281-96.
 60. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biological Basis of Neuropharmacology*, 2001, New York: Oxford Press University.
 61. Melchitzky DS, Austin MC, Lewis DA, Chapitre 3: Chemical Neuroanatomy of the Primate Brain. *Textbook of psychopharmacology*. Dans *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, 3e éd. 2004, Washington DC: The American Psychiatric Publishing, Inc. 1248p.
 62. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001; 411(6833): 86-9.
 63. Sommer SS, Lind TJ, Heston LL, Sobell JL. Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls. *Am J Med Genet* 1993; 48(2): 90-3.
 64. Arborius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrin* 1999; 160:1-12.

65. Harbuz M. Neuroendocrine function and chronic inflammatory stress. *Exp Physiol* 2002; 87(5): 619-25.
66. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 3106-14.
67. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney D. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29(10): 1765-81.
68. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994; 28(4): 341-56.
69. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2): 271-92.
70. Pariante CM. Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress* 2004; 7(4): 209-19.
71. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1554-65.
72. Montkowski A, Barden N, Wotjak C, Stec I, Ganster J, Meaney M, Engelann M, Reul JM, Landgraf R, Holsboer F. Long-term antidepressant treatment reduces behavioural deficits in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *J Neuroendocrinol* 1995 ; 7(11): p. 841-5.
73. Kumar R and Thompson EB. Gene regulation by the glucocorticoid receptor:

- structure: function relationship. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005 ; 94(5): 383-94.
74. Kloet D. Hormones and the stressed brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004 ; 1018: 1-15.
 75. Karten YJ, Nair SM, van Essen L, Sibug R, Joels M. Long-term exposure to high corticosterone levels attenuates serotonin responses in rat hippocampal CA1 neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(23): 13456-61.
 76. Isgor C, Kabbaj M, Akil H, Watson SJ. Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal- juvenile period hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats. *Hippocampus* 2004;14(5):636-48.
 77. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996; 1(1): 1-19.
 78. Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 755-65.
 79. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10): 925-35.
 80. Campbell S, Marriott M, Nahamias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J psychiatry* 2004;161(4): 598-607.
 81. McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol* 2001 ; 16(S1): S7-S19.
 82. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P, Bottlender R, Zetzche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Reduced

- hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31(5):316-23.
83. McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism* 2005; 54(5 Suppl 1): 20-3.
 84. Sapolsky RM. Potential behavioral modification of glucocorticoid damage to the hippocampus. *Behav Brain Res* 1993; 57(2): 175-82.
 85. Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: reversal by supplementation with brain fuels. *J Neurosci* 1986; 6(8): 2240-4.
 86. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(3): 185-93.
 87. Banki CM, Bissette G, Arato M, O'Connor L, Nemeroff CB. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987 ; 144(7): 873-7.
 88. Merali Z, du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter Mo, Anisman H. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci* 2004 ; 24(6): 1478-85.
 89. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994 ; 60(4): 436-44.
 90. Pepin MC, Beaulieu S, Barden N. Antidepressants regulate glucocorticoid receptor

messenger RNA concentrations in primary neuronal cultures. *Brain Res Mol Brain Res* 1989 ; 6(1): 77-83.

91. Reul JM, Labeur MS, Grigoriadis DE, De Souza EB, Holsboer F. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis changes in the rat after long-term treatment with the reversible monoamine oxidase-A inhibitor moclobémide. *Neuroendocrinology* 1994 ; 60(5): 509-19.
92. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments? *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49(9): 716-22.
93. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. A population-based twin study of major depression in women. The impact of varying definitions of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(4): 257-66.
94. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 1995; 57(5): 468-74.
95. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, Handelin BL, Housman DE, Evans RM. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987; 237(4812): 268-75.
96. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberger V, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(8): 693-9.

97. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(22): 12796-801.
98. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34(1): 13-25.
99. Taylor C, Fricker AD, Devi LA, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal* 2005; 17(5): 549-57.
100. Baldessarini RJ. Chapitre 19: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. Dans Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, sous la dir. de J.G. Hardman, L.E. Limbird, et A. Goodman Gilman, 10^e éd. 2001, New York: McGraw-Hill. pp 447-483.
101. Barbas H, Saha S, Rempel-Clover N, Ghashghaei T. Serial pathways from primate prefrontal cortex to autonomic areas may influence emotional expression. *BMC Neurosci* 2003 ; 10 : 4-25.
102. Robinson DS. Monoamine oxidase inhibitors : a new generation. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(3):124-38.
103. Brown C, Tsaniguchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J clin pharmacol* 1989;29(6):529-32.
104. Cockhill LA, Remick RA. Blood pressure effects of monoamine oxidase inhibitors- the highs and lows. *Can J Psychiatry* 1987;32(9):803-8.

105. Yanada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology* 2004;25(1-2):215-21.
106. Nelson CJ. Chapitre 12: Tricyclic and Tetracyclic Drugs. Textbook of psychopharmacology. Dans *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de A.F. Schatzberg, C.B. Nemeroff, 3^e éd., ed. I. The American Psychiatric Publishing. 2004, Washington D.C. pp. 1248.
107. Rainer JD. Chapitre 2: Contributions of the Biological Sciences, in *Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV*, H.I.S. Kaplan, B.J, Editor. 1985, Williams & Williams: New York.
108. Seger DL. A critical reconsideration of the clinical effects and treatment recommendations for sodium channel blocking drug cardiotoxicity. *Toxicol Rev* 2006;25(4):283-96.
109. Baldessarini RJ. Part I. Antidepressants. in *Clinical Pharmacology of Antidepressants & Mood-Stabilizers*. 1999. Boston, MA.
110. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36.
111. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 5-14.
112. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J*

- Atomoxetine ADHD study group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001 ; 108(5): E83.
122. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997;17(1):10-21.
123. Linner L, Arborelius L, Nomikos GG, Bertilsson L, Svensson TH. Locus coeruleus neuronal activity and noradrenaline availability in the frontal cortex of rats chronically treated with imipramine: effect of alpha 2-adrenoreceptor blockade. *Biol Psychiatry* 1999;46(6) 766-74.
124. Numazawa, R., Yoshioka M, Matsumoto M, Togashi H, Kemmotsu O, Saito H. Pharmacological characterization of alpha 2-adrenoceptor regulated serotonin release in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1995 ; 192(3): p. 161-4.
125. Szabo ST, Blier P. Effects of Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) Reuptake Inhibition Plus 5-HT_{2a} Receptor Antagonism on the Firing Activity of Norepinephrine Neurons. *J Pharmacol and Exp Therapeutics* 2002 ; 302(3): 983-99.
126. Nemeroff CB. Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacology Bulletin* 2002; 36(2): 6-23.
127. Blier P. Crosstalk between the norepinephrine and serotonin systems and its role in the antidepressant response. *Journal of Psychiatry and neuroscience* 2001; 20: S3-10.
128. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. *J Clin psychiatry* 1999 ;60(17) ; 9-13.
129. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996 ; 57

(Suppl 4): p. 19-25.

130. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000 ; 355(9207): p. 911-8.
131. Amini H, Aghayan S, Jalili SA, Akhondzadeh S, Yahyazadeh O, Pakravan-Nejad M. Comparison of mirtazapine and fluoxétine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(2):133-8.
132. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(6):329-37.
133. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L. Chapitre 19: Trazodone and Nefazodone, in *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de Schatzberg, A.F. et Nemeroff, C.B. 3^e ed. 2004, The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology: Washington DC.
134. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology* 1994; 114(4):559-65.
135. Knobloch LC, Goldstien JM, Malick JB. Effects of acute and subacute antidepressant treatment on kindled seizures in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17(3):461-5.
136. Koyama T, Lowy MT, Meltzer HY. 5-Hydroxytryptophan-induced cortisol response and CSF 5-HIAA in depressed patients. *Am J Psychiatry*

1987;144(3):334-7.

137. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976 ; 33(10): 1193-7.
138. Golden RN, Gilmore JH., Corrigan MH., Ekstrom RD., Knight BT, Garbutt JC. Serotonin, suicide, and aggression: clinical studies. *J Clin Psychiatry* 1991 ; 52 : 61-9.
139. Booij L, Van de Does AJ, Haffmans PM, Riedel WJ. Acute tryptophan depletion in depressed patients treated with a selective serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor: augmentation of antidepressant response? *J Affect Disord* 2005 ; 86(2-3): 305-11.
140. Quintana J. Platelet serotonin and plasma tryptophan decreases in endogenous depression. Clinical, therapeutic, and biological correlations. *J Affect Disord* 1992 ; 24(2): 55-62.
141. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(5): 411-8.
142. Pineyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* 1999; 51(3): 533-91.
143. Blier P, de Montigny C, Chaput Y. A role for the serotonin system in the mechanism of action of antidepressant treatments. *Preclinical evidence* 1990 ; 51 (suppl) : 14-20.

144. Dailly E., Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18(6): 601-7.
145. Mai J, Wedzony K, Limek V. Desipramine given repeatedly enhances behavioural effects of dopamine and d-amphetamine injected into the nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 1987; 140: 179-185.
146. Plaznik A, Kostowski W. The effects of antidepressants and electroconvulsive shocks on the functioning of the mesolimbic dopaminergic system: a behavioral study. *Eur J Pharmacol* 1987; 135: 389-396.
147. Duralch-Misteli C, Van Ree JM. Dopamine and melatonin in the nucleus accumbens may be implicated in the mode of action of antidepressant drugs. *Eur J Pharmacol* 1992; 217: 15-21.
148. Carboni E, Tanda GL, Frau R, Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem* 1990; 55: 1067-1070.
149. Pozzi L, Invernizzi R, Cervo L, Vallebuona F, Samanin R. Evidence that extracellular concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic neurons in the frontal cortex of rats. *J Neurochem* 1994; 55: 195-200.
150. Pozzi L, Invernizzi R, Garavaglia C, Samanin R. Fluoxétine increases extracellular dopamine in the prefrontal cortex by a mechanism not dependent on serotonin: a comparison with citalopram. *J Neurochem* 1999; 73 :1051-1057.

151. Prisco S, Esposito E. Differential effects of acute and chronic fluoxetine administration on the spontaneous activity of dopaminergic neurones in the ventral tegmental area. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1923-1931.
152. Nair NP, Ahmed SK, Kin NM. Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobémide. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 214-225.
153. Skolnick P, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa AS. Antidepressant-like actions of DOV 21-947: a triple reuptake inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2003; 461: 99-104.
154. Skolnick P, Popik P, Janowsky A, Beer B, Lippa AS. Broad spectrum antidepressants: is more better for a treatment of depression? *Life Sci* 2003; 73: 3175-3179.
155. Willner P, Lappas S, Cheeta S, Muscat R. Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, pramipexole. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 ; 115(4): 454-62.
156. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T, Inoue T, Koyama T. Addition of a dopamine agonist, cabergoline, to a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor, milnacipran as a therapeutic option in the treatment of refractory depression: two case reports. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(5): 230-2.
157. Bressan RA, Costa DC, Jones HM, Ell PJ, Pilowsky LS. Typical antipsychotic drugs—D (2) receptor occupancy and depressive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002 ; 56(1-2): 31-6
158. Wada T, et al. Dose-dependent augmentation effect of bromocriptine in a case with

- refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25(2): 457-62.
159. Wang YM, Xu F, Gainetdinov RR, Caron MG. Genetic approaches to studying norepinephrine function: knockout of the mouse norepinephrine transporter gene. *Biol Psychiatry* 1999 ; 46(9): 1124-30.
160. Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendelwicz J, Nelson CJ, Souery D, Zohar J, Racagni G. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2003 ; 18(4): 191-202.
161. Benmansour S, Altamirano AV, Jones DJ, Sanchez TA, Gould GG, Pardon MC, Morilak DA, Frazer. Regulation of the norepinephrine transporter by chronic administration of antidepressants. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55(3): 313-6.
162. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004 ; 28(3): 435-51.
163. Heal DJ, Bristol LM, Hurst EM, Elliott JM, Buckett WR. Sex-related differences in central adrenergic function and responsiveness to repeated administration of desipramine or electroconvulsive shock. *Br J Pharmacol* 1989 ; 97(1): p. 111-8.
164. Heal DJ, Bristow LJ, Elliott JM, Bloomfield JG, Catto LC, Atterwill CK. The influence of L-triiodothyronine (T3) on the effects of repeated administration of desipramine or electroconvulsive shock on alpha 2- and beta-adrenoceptor function in the brain of the rat: implications for the potentiation of antidepressant therapy by T3. *Neuropharmacology* 1987; 26(8): 1131-9.
165. Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors: roles

- inplasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Tran* 2007; 35(Pt 2): 424-7.
166. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004; 2004(225): re5.
167. Manji, H. Depression, III: treatments. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 24.
168. Manji HK, Quiroz JA., Sporn J., Payne JL., Denicoff K., A Gray N., Zarate CA Jr., Charney DS. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53(8): 707-42.
169. Ninan PT, Muntasser S. Chapitre 25: Buspirone and Gepirone, in *Textbook of Psychopharmacology*, sous la dir. de Schatzberg, A.F. et Nemeroff, C.B. 3^e ed. 2004, The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology: Washington DC.
170. Rickels K. and Schweizer E. The clinical course and long-term management of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(3 Suppl): 101S-110S.
171. Eison AS, Taylor DP, Riblet LA. Atypical psychotropic agents- tradozone and buspirone. Dans *Drug Discovery and Development*, ed. M. William, Malick, JB, Clifton, NJ. 1987: Human Press. pp 387-407.
172. Riblet LA, Taylor DP, Eison MS, Stanton HC. Pharmacology and neurochemistry of buspirone. *J Clin Psychiatry* 1982; 43 (12, pt 2): 11-18.

173. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1184-1187.
174. Association des pharmaciens du Canada. BusPar. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2006 : 387-389.
175. Apter JT and Allen LA. Buspirone: future directions. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(1): 86-93.
176. Baldessarini RJ. Chapitre 19: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. Dans Goodman & Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, sous la dir. de J.G. Hardman, L.E. Limbird, et A. Goodman Gilman, 10^e éd. 2001, New York: McGraw-Hill. pp 447-483.
177. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(1):3-11.
178. Lader M. Can buspirone induce rebound, dependence or abuse? *Br J Psychiatry* 1991; 12:45-51.
179. Balster RL. Abuse potential of buspirone and related drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10(3):31S-37S.
180. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression ? *Biol Psychiatry* 2003;53(3):193-203.
181. Fuller RW, Perry KW. Effects of buspirone and its metabolite, 1-(2-pyrimidinyl) piperazine, on brain monoamines and their metabolites in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248(1):50-6.
182. Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR. Generalized anxiety disorder: treatment options.

Drugs 2002; 62(11):1635-48.

183. Ortiz A, Pohl R, and Gershon S. Azaspirodecanediones in generalized anxiety disorder: buspirone. *J Affect Disord* 1987; 13(2): 131-43.
184. Tollefson GD, Lancaster SP, and Montague-Clouse J. The association of buspirone and its metabolite 1-pyrimidinylpiperazine in the remission of comorbid anxiety with depressive features and alcohol dependency. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(2): 163-70.
185. Mulrow CD, Williams JW Jr, Chiquette E, Aguilar C, Hitchcock-Noel P, Lee S, Cornell J, Stamm K. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108:54-64.
186. Greenberg P, Corey-Lisle PK, Birnbaum H, Marynchenko M, Claxton A. Economic implications of treatment-resistant depression among employees. *Pharmacoeconomics* 2004;22(6):363-73.
187. Russell JM, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Orsini L, Crown WH, Kennedy S, Finkelstein S, Berndt E, Rush AJ. The cost consequences of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(3):341-7.
188. Crown WH, Finkelstein S, Berndt ER, Ling D, Poret AW, Rush AJ, Russell JM. The impact of treatment-resistant depression on health care utilization and costs. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):963-71.
189. Petersen T, Gordon JA, Kant A, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA. Treatment resistant depression and axis I co-morbidity. *Psychol Med* 2001; 31(7):1223-9.

190. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2003; 53(8):649-59.
191. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(1-2):83-91.
192. Katon W, von Korff M, Lin E, Bush T, Ormel J. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care* 1992;30:67-76.
193. Perel JM. Compliance during tricyclic antidepressant therapy: pharmacokinetic and analytical issues. *Clin Chemistry* 1988;34:881-887.
194. Lin EH, von Korff M, Katon W, Bush t, Simon GE, Walker E, Robinson P. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33:67-74.
195. Thase ME, Rush AJ. "Treatment-resistant depression." In: Bloom FE, ed. *The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press Ltd; 1995:1081-1097.
196. Petersen T, Hughes M, Papakostas GI, Kant A, Fava M, Rosenbaum JF, Nierenberg AA. Treatment-resistant depression and Axis II comorbidity. *Psychother Psychosom* 2002; 71(5):269-74.
197. Papakostas GI, Petersen T, Denninger J, Sonawalla SB, Mahal Y, Alpert JE, Nierenberg AA, Fava M. Somatic symptoms in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2003;118(1):39-45.
198. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment

- resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997; 42(5):349-58.
199. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998; 28(5):1015-26.
200. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998;172:527-32.
201. Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla SB, Merens W, Iosifescu DV, Alpert JE, Fava M, Nierenberg AA. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2003;47(3):146-51.
202. Sintzel F, Mallaret M, Bougerol T. Potentializing of tricyclics and serotoninergics by thyroid hormones in resistant depressive disorders *Encephale* 2004;30(3):267-75.
203. Ballas C, Staab JP, Evans DL. Strategies for treatment-resistant depression. *Psychopharmacol Bull* 2002;36(4 Suppl 3):39-62.
204. Fava M, Rosenbaum JF, Cohen L, Reiter S, McCarthy M, Steingard R, Clancy K. High-dose fluoxetine in the treatment of depressed patients not responsive to a standard dose of fluoxetine. *J Affect Disord* 1992; 25:229-234.
205. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, Lagomasino I, Sonawalla S, Tedlow J, Worthington J, Baer L, Rosenbaum JF. Double-blind study of high-dose fluoxetine

- versus lithium or desipramine augmentation of fluoxétine in partial responders and nonresponders to fluoxétine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(4):379-87.
206. Charney DS, Price LH, Heninger GR. Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:1155-1161.
207. Rheimherr FW, Woods DR, Byerley B, Brainard J, Grosser BI. Characteristics of responders to fluoxétine. *Psychopharm Bull* 1984; 20:70-72.
208. Ferguson J, Cunningham L, Merideth C, Apter J, Feighner J, Ionescu-Pioggia M, Samara B, Johnston JA, Ascher J. Bupropion in tricyclic antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6(3):153-6.
209. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, Schatzberg AF, Koran LM, Keller MB, Russell JM, Hirschfeld RM, LaVange LM, Klein DN, Fawcett J, Harrison W. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(3):233-9.
210. Peselow ED, Filippi AM, Goodnick P, Barouche F, Fieve RR. The short- and long-term efficacy of paroxetine HCl: A. Data from a 6-week double-blind parallel design trial vs imipramine and placebo. *Psychopharmacological Bulletin* 1989; 25:267-271.
211. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995; 56(1):30-4.
212. de Montigny C, Silverstone PH, Debonnel G, Blier P, Bakish D. Venlafaxine in

- treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):401-6.
213. Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, Arias F, Padin J, Martin-Carrasco M, Montes JM, Ferrando L, Carrasco JL, Martin-Ballesteros E, Jorda L, Chamorro L. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002 ; 26(6):1129-34.
214. Nierenberg AA, Feighner JP, Rudolph R, Cole JO, Sullivan J. Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(6):419-23.
215. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999;175:394.
216. Fava M, Pápakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J, McGrath P. Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15(1):17-22.
217. Ayd FJ, Zohar J. Psychostimulant (amphetamine or methylphenidate) therapy for chronic and treatment-resistant depression. In : Zohar J, Belmaker RH eds *Treating resistant depression*. New York: PMA Publishing; 1087:343-355.
218. Fawcett J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment refractory depression. *J Clin Psychopharmacology* 1991;11:127-132 .
219. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46(6):206-209.

220. Feinberg SS. Combining stimulants with monoamine oxidase inhibitors: a review of uses and one possible additional indication. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46(6):206-9.
221. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46(6):206-9.
222. de Montigny CF, Grunberg AF, Deschenes JP: Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 1981; 138:252-256.
223. de Montigny C, Cournoyer G, Morissette R, Langlois R, Caillé G Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983 ; 40:1327-1334.
224. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. *Can J Psychiatry* 2003;48(7):440-8.
225. Delgado PL, Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1988 ; 15:55-60,
226. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50:387-393.
227. Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990 ; 32:241-251.
228. Bauer M, Hellweg R, Graf KJ, Baumgartner A. Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(6):444-55.

229. Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, Sachs GS, Pollack MH, Kelly K. Fluoxétine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 1989;50(12):447-9.
230. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004;55(3):296-300.
231. DeBattista C, Solvason HB, Poirier J, Kendrick E, Schatzberg AF. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):27-30.
232. Landen M, Bjorling G, Agren H, Fahlen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59(12):664-8.
233. Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(6):465-9.
234. Fischer P, Tauscher J, Kufferle B, Kasper S. Weak antidepressant response after buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(2):83-6.
235. Joffe RT, Schuller DR. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1993 ;54(7):269-71.
236. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991;52(5):217-20.
237. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of

- antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment –resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999;40(3):134-9.
238. Ketter TA, Post RM, Parekh PI, Worthington K. Addition of monoamine oxidase inhibitors to carbamazepine: preliminary evidence of safety and antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(10):471-5.
239. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4):403-7.
240. Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63(8):737-41.
241. Gutierrez RL, McKercher RM, Galea J, Jamison KL. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression.. *CNS Spectr* 2005;10(10):800-5.
242. Zohar J, Shapira B, Oppenheim G, Ayd FJ, Belmaker RH. Addition of estrogen to imipramine in female-resistant depressives. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(3):705-6.
243. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J, Segal M, Malach D, Belmaker RH. Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. *Biol Psychiatry* 1985; 20(5):576-9.
244. Zohar J, Shapira B, Oppenheim G, Ayd FJ, Belmaker RH. Addition of estrogen to imipramine in female-resistant depressives. *Psychopharmacol Bull* 1985;21(3):705-

6.

245. Seidman SN, Miyazaki M, Roose SP. Intramuscular testosterone supplementation to selective serotonin reuptake inhibitor in treatment-resistant depressed men: randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(6):584-8.
246. Murphy BE, Dhar V, Ghadirian AM, Chouinard G, Keller R. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol. Arch Gen Psychiatry* 1991; 11(2):121-6.
247. Jahn H, Schick M, Kiefer F, Kellner M, Yassouridis A, Wiedemann K. Metapyrone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(12):1235-44.
248. Gilabert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT*. 2004; 20(4):242-7.
249. Reynolds CF 3rd, Smith GS, Dew MA, Mulsant BH, Miller MD, Schlernitzauer M, Stack JA, Houck PR, Pollock BG. Accelerating symptom-reduction in late-life depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sleep deprivation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(5):353-8.
250. Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R. Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord* 1996;37(1):31-41.
251. Hemmeter U, Seifritz E, Hatzinger M, Muller MJ, Holsboer-Trachsler E. Serial partial sleep deprivation as adjuvant treatment of depressive insomnia. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1995;19(4):593-602.
252. Leibenluft E, Moul DE, Schwartz PJ, Madden PA, Wehr TA. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication. *Psychiatry Res* 1993;46(3):213-27.
253. Kasper S, Kick H, Voll G, Vieira A. Therapeutic sleep deprivation and antidepressant medication in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1991;1(2):107-11.
254. Dessauer M, Goetze U, Tolle R. Periodic sleep deprivation in drug-refractory depression. *Neuropsychobiology* 1985;13(3):111-6.
255. Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1991;52(8):336-7.
256. Martiny K. Adjunctive bright light in non-seasonal major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(425):7-28.
257. van den Broek WW, de Lely A, Mulder PG, Birkenhager TK, Bruijn JA. Effect of antidepressant medication resistance on short-term response to electroconvulsive therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):400-3.
258. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1):155-6.
259. Ostroff RB, Nelson JC. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60(4):256-9.

260. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(2):217-21. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(2):224-36.
261. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dubé S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(2):224-36.
262. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006; 187(4):511-4.
263. Simon JS, Nemeroff CB. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1216-20.
264. Kramer P. *Listening to Prozac*. Penguin. New York 1993
265. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9(1):13-28.
266. EF Lindquist *Design and Analysis of Experiments in Psychology and Education* Houghton Mifflin Boston 1953 –
267. Schatzberg AF, Kraemer HC. Use of placebo control groups in evaluating efficacy of treatment of unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2000 Apr 15; 47(8):736-44.

268. Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999 Jun; 156(6):829-36.
269. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002 Apr 10;287(14):1840-7.
270. Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, Brannan S, Houston JP, Berman N, Frazer A.. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004 Mar; 29(3):566-79.
271. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment* 1998.
272. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006 Feb; 26(1):56-60.
273. Enserink M. Can the placebo be the cure? *Science* 1999 Apr 9; 284(5412):238-40.
274. Fava M, Evins AE, Dorer DJ, Schoenfeld DA. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003 May-Jun; 72(3):115-27.
275. Gomeni R, Merlo-Pich E. Bayesian modelling and ROC analysis to predict placebo responders using clinical score measured in the initial weeks of treatment in depression trials. *Br J Clin Pharmacol* 2007 May; 63(5):595-613.
276. Mallinckrodt CH, Meyers AL, Prakash A, Faries DE, Detke MJ. Simple options for improving signal detection in antidepressant clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 2007;40(2):101-14.

277. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek P.A. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002 May;159(5):728-37.
278. Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M, Abrams M. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. *Am J Psychiatry* 2002 Jan; 159(1):122-9.
279. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res* 1993 Jul-Sep; 27(3):259-73.
280. Faries D, Herrera J, Rayamajhi J, DeBrotta D, Demitrack M, Potter WZ. The responsiveness of the Hamilton Depression Rating Scale. *J Psychiatr Res* 2000 Jan-Feb;34(1):3-10.
281. Faries DE, Heiligenstein JH, Tollefson GD, Potter WZ. The double-blind variable placebo lead-in period: results from two antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec; 21(6):561-8.
282. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Rabkin JG, Ocepek-Welikson K, Nunes E, Harrison W, Klein D.F. Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry Suppl* 1993 Sep; (21):30-4.
283. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Amsterdam J, Fava M, Fawcett J, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C, Roback P. Use of pattern analysis to predict differential relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Apr; 55(4):334-43.

284. Quitkin FM, Rabkin JG, Stewart JW, McGrath PJ, Harrison W, Ross DC, Tricamo, E. Fleiss, J. Markowitz, J. Klein, D. F. Heterogeneity of clinical response during placebo treatment. *Am J Psychiatry* 1991 Feb; 148(2):193-6.
285. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, Taylor BP, Nunes E, Delivannides, D. Agosti, V. Donovan, S. J. Ross, D. Petkova, E. Klein, D. F. Placebo run-in period in studies of depressive disorders. Clinical, heuristic and research implications. *Br J Psychiatry* 1998 Sep; 173:242-8.
286. Nierenberg AA, Quitkin FM, Kremer C, Keller MB, Thase ME. Placebo-controlled continuation treatment with mirtazapine: acute pattern of response predicts relapse. *Neuropsychopharmacology* 2004 May; 29(5):1012-8.